

· 临床研究 ·

氟比洛芬酯超前镇痛对小腿骨折术后芬太尼镇痛效果的影响

吕贵荣¹, 李 国¹, 张红云¹, 王 东², 肖世祥²

(贵州省毕节市人民医院:1. 骨二科;2. 麻醉科 551700)

摘要:目的 观察术前注射氟比洛芬酯联合术后芬太尼自控镇痛的临床效果。方法 将该院 2008 年 1 月至 2011 年 12 月收治的小腿胫骨或腓骨骨折患者 102 例,随机分为观察组(术前氟比洛芬酯联合术后芬太尼)和对照组(术前脂微球注射液联合术后芬太尼),各 51 例。观察两组患者术前及术后 24 h 的生命体征,记录术后 24 h 视觉模拟评分法(VAS)评分及芬太尼用量,并观察患者的各种不良反应表现。结果 两组患者手术前后生命体征(BP、HR、SpO₂、RR)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);手术后 2、4、6、12、24 h 的 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组和观察组术后 24 h 内不良反应发生率分别为 21.6%、3.9%,差异有统计学意义($P<0.01$);手术后 24 h 对照组和观察组芬太尼用量分别为(736.0±50.4)、(437.3±38.1)μg,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 小腿胫骨或腓骨骨折术前静脉注射氟比洛芬酯可减少术后芬太尼用量,减少不良反应的发生,值得临床推广。

关键词:芬太尼;镇痛;胫骨骨折;腓骨;氟比洛芬酯

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.27.020

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)27-2844-02

Effect of flurbiprofen axetil preemptive analgesia on postoperative fentanyl analgesia in lower leg fracture

Lv Guirong¹, Li Guo¹, Zhang Hongyun¹, Wang Dong², Xiao Shixiang²

(Bijie Municipal People's Hospital:1. Second Department of Orthopedics;2. Department of Anesthesiology, Bijie, Guizhou 551700, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of preoperative injection of flurbiprofen axetil combined with postoperative patient controlled analgesia with fentanyl. **Methods** 102 cases of tibia fracture or fibula fracture treated in our hospital from January 2008 to December 2011 were randomly divided into the observation group(preoperative flurbiprofen plus postoperative fentanyl) and the control group(preoperative lipid microsphere injection plus postoperative fentanyl), 51 cases in each group. The vital signs at preoperative and postoperative 24 h were observed. The visual analog scale(VAS) scores at postoperative 24 h and use amounts of fentanyl were recorded. Various manifestations of adverse reactions were observed. **Results** The vital signs(BP, HR, SpO₂, RR) had no statistical difference between the two groups($P>0.05$). Comparison of the VAS scores at postoperative 2, 4, 6, 12, 24 h showed no statistical difference between the two groups($P>0.05$). The incidence rate of adverse reactions at postoperative 24 h was 21.6% in the control group and 3.9% in the observation group with statistical difference($P<0.01$). The use amounts of fentanyl at postoperative 24 h were(736±50.4)μg and(437.3±38.1) μg, showing statistical difference between the two groups($P<0.05$). **Conclusion** Preoperative injection of flurbiprofen in tibia or fibula fracture may reduce the use amounts of postoperative fentanyl and the occurrence of adverse reactions, which is worthy of clinical popularization.

Key words: fentanyl; analgesia; tibial fractures; fibula; flurbiprofen axetil

氟比洛芬酯为氟比洛芬的前体药物,由脂微球及其包裹的氟比洛芬酯组成,为一种非甾体类靶向镇痛药,其机制为通过在脊髓和外周抑制环化酶(COX)的活性以减少前列腺素(PG)的合成,降低由于手术创伤引起的痛觉过敏状态^[1-2]。其脂微球剂型相比于传统剂型药效更强,起效更迅速,持续时间更长,并且不易引起胃黏膜损伤等不良反应。本文旨在通过小腿胫骨或腓骨骨折术前注射氟比洛芬酯联合术后芬太尼自控镇痛评价两者合用的镇痛效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集自 2008 年 1 月至 2011 年 12 月本院骨科收治的 ASA I~II 级单侧小腿胫骨或腓骨骨折手术患者 102 例,其中,男 58 例,女 44 例;年龄 18~60 岁,平均(41.24±9.63)岁;左侧 42 例,右侧 60 例。排除标准:(1)体质量超过标准体质量 15%;(2)消化道溃疡患者;(3)有出血倾向、血液系统异常或有既往史的患者;(4)严重心力衰竭、高血压患者;(5)对本制剂成分有过敏史的患者;(6)阿司匹林哮喘,或有既往史的患者;(7)正在使用依洛沙星、洛美沙星、诺氟沙星的患者;心、肝、肾功能不全的患者。

1.2 方法

1.2.1 分组与镇痛方法 采取计算机随机数字法将 102 例患者随机分为观察组及对照组,每组 51 例。(1)观察组:男 28 例,女 23 例;平均年龄(38.5±12.1)岁;平均体质量(58.6±10.2)kg。(2)对照组:男 30 例,女 21 例;平均年龄(42.6±10.3)岁;平均体质量(62.3±11.8)kg。两组患者性别、年龄、体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。观察组和对照组患者在术前 15 min 分别静脉注射氟比洛芬酯(1.0 mg/kg)、脂微球注射液(0.1 mL/kg)。术前 30 min 肌内注射苯巴比妥钠 0.1 g。采取侧卧位,患肢在下,用改良的 25 G 腰麻针,于 L₂₋₃ 椎间隙正位一点法穿刺,刺入蛛网膜下腔,见脑脊液流出,回抽通畅后注入 0.75% 布比卡因(1.8±0.3)mL,保持侧卧 3 min 后改平卧;手术切皮前 5 min,两组均静脉推注咪达唑仑注射液 1.0 mg,氟哌利多 1.25 mg,哌替啶 25.0 mg。手术时间约 3 h。手术结束时接自控静脉镇痛泵。镇痛液配制:芬太尼 1.0 mg、格拉斯琼 3.0 mg 加生理盐水至 100 mL。参数设置:负荷量 3.0 mL,背景剂量 2.0 mL/h,单次给药剂量 0.6 mL,锁定时间 15 min。

表 1 两组患者手术前后生命体征比较($\bar{x}\pm s, n=51$)

组别	BP(mm Hg)		HR(次/分)		SPO ₂ (%)		RR(次/分)	
	手术前	手术后	手术前	手术后	手术前	手术后	手术前	手术后
对照组	110.8±28.6	134.1±18.7	86.3±16.6	94.8±20.4	98.3±3.2	93.6±3.7	16.6±3.8	14.3±3.2
观察组	109.6±29.2	123.6±37.4	88.9±18.6	90.7±23.5	98.1±2.4	95.4±2.6	18.2±3.4	15.8±4.1

1.2.2 生命体征检测 手术结束后持续 24 h 对所有患者的生命体征(BP、HR、SpO₂、RR)进行监测,观察患者有无心律失常、呼吸抑制、凝血功能异常、嗜睡、恶心、呕吐、心悸、瘙痒、尿潴留、头痛、倦怠、嗜睡、畏寒等不良反应。

1.2.3 镇痛评分 以视觉模拟评分法(VAS)^[3]进行镇痛评分。0分:无痛;1~3分:轻度疼痛;4~6分:中度疼痛;7~9分:重度疼痛;10分:强烈疼痛。向患者详细介绍VAS相关事宜,记录术后2、4、6、12、24h的VAS值。并记录两组患者术后24h内芬太尼用量。

1.3 统计学处理 应用SPSS13.0软件进行统计学分析,计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数比较用t检验,计数资料用 χ^2 检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者手术后生命体征(BP、HR、SpO₂、RR)均有一定变化,但变化差异无统计学意义(P>0.05),见表1。两组患者手术后2、4、6、12、24h的VAS评分比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表2。对照组手术后24h内发生恶心呕吐8例,皮肤瘙痒1例,嗜睡1例,呼吸抑制1例,发生率为21.6%;观察组手术后24h内仅1例发生恶心呕吐,1例发生皮肤瘙痒,发生率为3.9%,与对照组比较差异有统计学意义(P<0.01)。见表3。手术后24h对照组和研究组芬太尼用量分别为(736±50.4)、(437.3±38.1) μ g,两者比较差异有统计学意义(P<0.05)。

表 2 两组患者手术后时间点 VAS 评分比较($\bar{x}\pm s, n=51$)

组别	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h
对照组	1.2±0.4	1.3±0.3	1.3±0.7	2.3±0.8	3.1±1.0
观察组	1.1±0.3	1.3±0.4	1.4±0.4	2.1±0.9	2.9±0.7

表 3 两组患者手术后 24 h 内不良反应比较(n=51)

组别	恶心呕吐	皮肤瘙痒	嗜睡	尿潴留	呼吸抑制	发生率(%)
对照组	8	1	1	0	1	21.6
研究组	1	1	0	0	0	3.9*

*:P<0.01,与对照组比较。

3 讨 论

超前镇痛(preemptive analgesia)由美国外科医师Crile等^[4]在20世纪初首先提出,经过有关学者的深入研究得以持续发展^[5-11]。超前镇痛本意指在伤害性刺激发生前(如切皮)予以镇痛治疗,阻断伤害性传入刺激到达中枢神经系统,从而减轻伤害后产生的疼痛。随着对疼痛分子机制的深入研究和临床经验的丰富,人们逐渐认识到超前镇痛的实质是减少有害刺激传入所导致的外周和中枢敏化,以抑制神经元可塑性变化,并不特指在切皮前所予以的镇痛。

氟比洛芬酯为氟比洛芬的前体药物,可以静脉给药用于各种手术以及癌症患者镇痛^[12-14],成人静脉给予氟比洛芬酯时尽可能缓慢给药(1 min以上),该药的儿童使用安全性尚未确

定,儿童不宜使用,青少年慎用,老年患者给药过程中应特别注意出现不良反应,需从小剂量开始慎重给药。

本文术前予以氟比洛芬酯联合术后芬太尼自控镇痛应用,通过不同作用机制的镇痛药物,作用于疼痛病理生理机制的不同相和不同靶位,以减少外周和中枢致敏,达到手术后镇痛和减少镇痛药量的目的,与单独术后给予芬太尼比较,患者的生命体征,VAS评分差异无统计学意义,且不良反应发生率显著降低,芬太尼用量显著减少,因此,该用法值得推广。

参考文献:

- [1] Wu H, Chen Z, Sun G, et al. Intravenous flurbiprofen axetil can increase analgesic effect in refractory cancer pain [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009(28):33.
- [2] Wang C, Liu JL, Sang HF, et al. Therapeutic time window of flurbiprofen axetil's neuroprotective effect in a rat model of transient focal cerebral ischemia [J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(24):2572-2577.
- [3] 赵宝昌, 崔秀云, 李冬冬. 疼痛学[M]. 沈阳: 辽宁教育出版社, 2000:265-266.
- [4] Crile GW, Lower WE. Anoci-association [M]. Philadelphia: Saunders, 1914:223-225.
- [5] Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity [J]. Nature, 1983, 306(5944):686-688.
- [6] Arici S, Gurbet A, Türker G, et al. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy [J]. Agri, 2009, 21(2):54-61.
- [7] Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia [J]. Curr Opin Anesthesiol, 2006, 19(5):551-555.
- [8] Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain [J]. Curr Opin Anesthesiol, 2009, 22(5):588-593.
- [9] Adam F, Chauvin M, Manoir BD, et al. Small dose ketamine improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty [J]. Anesth Analg, 2005, 100(2):475-480.
- [10] Stiglitz DK, Amaratunge LN, Konstantatos AH, et al. Intraoperative nitrous oxide as a preventive analgesic [J]. Anesth Intens Care, 2010, 38(5):890-893.
- [11] Hebl JR, Dilger JA, Byer DE, et al. A pre-emptive multimodal pathway featuring peripheral nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery [J]. Reg Anesth Pain Med, 2008, 33(6):510-517.
- [12] Yamashita K, Fukusaki M, Ando Y, et al. Preoperative administration of intravenous flurbiprofen axetil reduces postoperative pain for spinal fusion (下转第 2848 页)

加,提示经瘤苗免疫小鼠体内产生了对该肿瘤敏感的淋巴细胞群,也表明细胞免疫的增强及 CTL 细胞激活。

免疫组化结果显示两种瘤苗免疫后小鼠 TIL 数量较未免疫组有显著提高。文献报道 TIL 数量是有利于宿主的预后因子,如 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞浸润较多的食管鳞癌患者有较长的生存期^[3],而 CD3⁺ 细胞在肿瘤周边浸润较少是宫颈癌复发的高危因素^[8]。有研究表明肿瘤实质中的 TIL 数量比肿瘤间质或边缘的 TIL 数量和预后的关系更加确切^[9],本实验中以肿瘤实质内的 TIL 为观察对象,发现瘤苗组肿瘤浸润 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞较未免疫组增多,这与观察到的免疫小鼠肿瘤生长受抑制是吻合的。肿瘤生长抑制和动物生存期延长在 HIFU 瘤苗组较高温瘤苗组更加明显,但两种瘤苗组间 TIL 浸润程度无显著差异,其原因可能在于除 TIL 的数量外,宿主预后与 TIL 之间还存在其他的影响因素^[10],如 TIL 的具体类型被认为是另一重要的预后因素,CD4⁺ 辅助细胞被认为对诱导 CTL 产生及维持 CTL 记忆有明确作用,而 CD4⁺ 细胞中的调节 T 细胞(Treg)亚群,则可能下调抗肿瘤免疫反应^[7]。本实验中未能区分 CD4⁺ 细胞的具体亚群,另外由于本实验中样本数较少且免疫组化及半定量的方法检验效能有限,可能未显示出两组潜在的差别。

为了衡量 HIFU 瘤苗的效能本研究以热凝固方法制备高温瘤苗作对照,理论上二者同属全肿瘤细胞疫苗,包含了相同的肿瘤抗原,且在本实验参数条件下 HIFU 辐照对细胞也产生 65℃ 左右的热效应,但实验结果显示 HIFU 瘤苗效能优于高温瘤苗,其机制并不清楚,这可能与 HIFU 辐照对细胞产生的特殊的生物学效应有关,HIFU 辐照除产生热效应外,还对细胞形成特有的机械效应及空化效应。近来研究认为细胞死亡时的某些物质释放能激活免疫,这是一些被称作“危险信号”或“损伤相关分子形式”的物质,如:热休克蛋白(heat shock protein,HSP)、核苷酸、钙网蛋白等^[11-13]。研究显示 HIFU 的机械和空化效应比 HIFU 的热效应更有利于辐照细胞“危险信号”的释放^[14],而 HIFU 的辐照也促使细胞释放“损伤相关分子形式”之一的 HSP^[15],这可能是 HIFU 辐照瘤苗比单纯热凝固细胞瘤苗免疫效能更高的原因之一。

综上所述,HIFU 制备瘤苗的免疫能明显抑制同源移植肿瘤在动物体内的生长,延长实验动物的生存期。肿瘤刺激下 HIFU 瘤苗免疫动物的脾淋巴细胞 IFN- γ 生成增高,提示机体细胞免疫被激活。肿瘤生长受抑制可能与增多的淋巴细胞浸润有关。

参考文献:

- [1] 周颢,付敏,王智彪,等. 高强度聚焦超声固化瘤苗的实验研究[J]. 中国超声医学杂志,2002,18(8):569-571.
- [2] Naito Y,Saito K,Shiiba K,et al. CD8⁺ T cells infiltrated

within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer[J]. *Cancer Res*,1998,58(16):3491-3494.

- [3] Cho Y,Miyamoto M,Kato K,et al. CD4⁺CD8⁺ T cell Cooperate to improve prognosis of patients with esophageal carcinoma[J]. *Cancer Res*,2003,63(7):1555-1559.
- [4] Euhus DM,Hudd C,La Regina MC,et al. Tumor measurement in the nude mouse[J]. *J Surg Oncol*,1986,31(4):229-234.
- [5] Kochenderfer JN,Gress RE. A comparison and critical analysis of preclinical anticancer vaccination strategies[J]. *Exp Biol Med*,2007,232(9):1130-1141.
- [6] Copier J,Dalgleish A. Overview of tumor cell-based vaccines[J]. *Int Rev Immunol*,2006,25(5/6):297-319.
- [7] Yu P,Fu YX. Tumor infiltrating lymphocytes: friends or foes[J]. *Lab Invest*,2006,86(3):231-245.
- [8] Nedergaard BS,Ladekar M,Thomsen HF,et al. Low density of CD3⁺,CD4⁺ and CD8⁺ cells is associated with increased risk of relapse in squamous cell cervical cancer[J]. *Br J Cancer*,2007,97(8):1135-1138.
- [9] Shunyakov L,Ryan CK,Sahasrabudhe DM,et al. The influence of host response on colorectal cancer prognosis[J]. *Clin Colorectal Cancer*,2004,4(1):38-45.
- [10] Du C,Wang Y. The immunoregulatory mechanisms of carcinoma for its survival and development[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2011,30(1):12-21.
- [11] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self[J]. *Science*,2002,296(5566):301-305.
- [12] Green DR,Ferguson T,Zitvogel L,et al. Immunogenic and tolerogenic cell death[J]. *Nat Rev Immunol*,2009,9(5):353-363.
- [13] Tesniere A,Panaretakis T,Kepp O,et al. Molecular characteristics of immunogenic cancer cell death[J]. *Cell Death Differ*,2008,15(1):3-12.
- [14] Hu Z,Yang XY,Liu Y,et al. Release of endogenous danger signals from HIFU-treated tumor cells and their stimulatory effects on APCs[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2005,335(1):124-131.
- [15] Hundt W,O'Connell-Rodwell CE,Bednarski MD,et al. In vitro effect of focused ultrasound or thermal stress on HSP70 expression and cell viability in three tumor cell lines[J]. *Acad Radiol*,2007,14(7):859-870.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-04-22)

(上接第 2845 页)

- surgery[J]. *J Anesth*,2006,20(2):92-95.
- [13] 宗志军,潘道波,曾因明,等. 氟比洛芬酯预防瑞芬芬尼复合麻醉术后急性疼痛[J]. 徐州医学院学报,2008,28(4):265-267.

- [14] 曾志文,陈伟元,曾金祥. 氟比洛芬酯治疗腹腔镜胆囊切除术后急性疼痛的临床研究[J]. 中国内镜杂志,2006,12(10):1082-1083.

(收稿日期:2012-05-11 修回日期:2012-06-18)