

帕瑞昔布钠在腹腔镜胆囊切除术中超前应用的随机对照研究*

石小莉¹,黎平²,何琴¹,贺强¹

(重庆医科大学附属第一医院:1.肝胆外科;2.麻醉科 400016)

[摘要] **目的** 探讨帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除术的超前镇痛作用及对患者致炎因子的影响观察。**方法** 将择期拟行全身麻醉下腹腔镜胆囊切除术患者 96 例分为 A 组、B 组、C 组,每组 32 例。A 组于全身麻醉诱导时静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg(稀释成 5 mL),术毕前 15 min 静脉注射 5 mL 生理盐水;B 组全身麻醉诱导时、术毕前 15 min 分别予以 5 mL 生理盐水、帕瑞昔布钠 40 mg(稀释为 5 mL)静脉注射;C 组于全身麻醉诱导时及术毕前 15 min 均予以 5 mL 生理盐水静脉注射。比较 3 组患者术后 12 h 患者自控镇痛(PCA)按压总数和有效按压次数、视觉模拟评分法(VAS)评分,术前、术毕即刻、术后 2 h、术后 12 h、术后 24 h 血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-12 的水平。**结果** A 组术后 12 h PCA 总按压次数和 PCA 有效按压次数明显低于 B、C 组($P<0.05$);A 组术后 1、2、4、6、8、12 h 的 VAS 评分较 B、C 组低($P<0.05$),而术后 24 h A 组与 B 组未见明显差异($P>0.05$)。3 组患者术毕即刻、术后 2 h、术后 12 h、术后 24 h 的 IL-6、TNF- α 水平变化为:A 组<B 组<C 组,IL-12 各时点比较:A 组>B 组>C 组。**结论** 腹腔镜胆囊切除术中超前应用帕瑞昔布钠具有良好的镇痛效果,全身麻醉诱导时应用比术毕前应用效果更佳,且其发挥镇痛作用同时可降低炎症因子 IL-6、TNF- α 的产生,提高 IL-12 的水平,有利于术后恢复。

[关键词] 帕瑞昔布钠;胆囊切除术,腹腔镜;超前镇痛;炎症因子**[中图分类号]** R614**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)36-5075-03**A randomized controlled study on the application of parecoxib sodium in laparoscopic cholecystectomy***Shi Xiaoli¹, Li Ping², He Qin¹, He Qiang¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery; 2. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of parecoxib sodium on relieving acute postoperative pain and inflammatory factors in laparoscopic cholecystectomy. **Methods** Totally 96 cases of laparoscopic cholecystectomy were randomly divided into 3 groups: experimental group (group A, group B) and control group (group C), 32 cases in each group. Group A received intravenous infusion of parecoxib sodium 40 mg (diluted to 5 mL) intravenously at the induction of general anesthesia and intravenous injection of 5 mL normal saline 15 min before surgery. In group B, anesthesia induction, 15 minutes before surgery were given 5 mL of normal saline, parecoxib sodium 40 mg (diluted to 5 mL) intravenously. In group C, 5 mL of normal saline was given intravenously at the time of general anesthesia induction and 15 min before operation. The total number of PCA and the number of effective compressions and VAS scores at 12 h postoperatively, the levels of serum TNF- α , IL-6 and IL-12 before operation, immediately after operation, at 2, 12, 24 h after operation were compared. **Results** The PCA press times and effective press times of patients in group A within 12 hours after the operation were much less than those in group B, C (all $P<0.05$). The VAS scores of group A at 1, 2, 4, 6, 8 and 12 h were lower than those in group B and C ($P<0.05$), but there was no significant difference between group A and group B after 24 h ($P>0.05$). The changes of serum IL-6, TNF- α level in three groups of patients at the end of the operation, 2, 12, 24 h after operation were: group A < group B < group C. While the changes of serum IL-12 were: group A > group B > group C. **Conclusion** Parecoxib sodium has a good analgesic effect of laparoscopic cholecystectomy in the induction of general anesthesia than before the end of the operation and application effect is better, and its analgesic effect can reduce the production of inflammatory factors IL-6 and TNF- α , and increase the level of IL-12, which is beneficial to postoperative recovery.

[Key words] parecoxib sodium; cholecystectomy, laparoscopic; preemptive analgesia; inflammatory factors

腹腔镜胆囊切除术已经在临床上广泛应用,但部分患者术后疼痛,疼痛可以引起患者失眠、血压升高,甚至会影响术后恢复。超前镇痛是在伤害性刺激发生前给予镇痛药物或镇痛措施,以期达到减轻或阻滞中枢和外周敏感化,从而可减少术后疼痛药需要量,增强术后镇痛效果和减轻药物不良反应,在临床上广泛应用。帕瑞昔布钠是高选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂^[1]。临床上关于帕瑞昔布钠在腹腔镜胆囊切除术后镇痛和超前镇痛虽然有文献报道^[2-5],但其超前镇痛效果还存在

较大的争议^[6]。为了对帕瑞昔布钠超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术中的应用价值进行研究,本文对行腹腔镜胆囊切除术患者进行随机对照研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年本院择期行腹腔镜胆囊切除术患者 96 例(胆囊结石 64 例,胆囊息肉 32 例),其中男 51 例,女 45 例,年龄 36~55 岁,ASA I 或 II 级。无心血管、消化性溃疡病史,无过敏反应史,术前 24 h 无使用非甾体类或阿片类药物

物,同时排除正在使用或即将使用诺氟沙星等喹诺酮类药物者及术中中转开腹的患者。采用随机数字表进行随机对照试验将患者分为 3 组:A 组、B 组、C 组。3 组患者的性别、年龄、BMI、麻醉时间、呼吸睁眼时间差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 患者进入手术室后,按全身麻醉常规进行留置针穿刺,建立静脉通路,监测生命体征,给予常规麻醉药物静脉注射咪达唑仑 0.04 mg/kg、丙泊酚 1.5 mg/kg、瑞芬太尼 2 μ g/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg 麻醉诱导。麻醉诱导 2 min 后气管插管,机械通气维持术中呼气末二氧化碳分压 35~40 mm Hg。术中持续泵入异丙酚,缝皮时停用,并记录各组患者异丙酚用量。其中 A 组于全身麻醉诱导时静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg(稀释成 5 mL),术毕前 15 min 静脉注射 5 mL 生理盐水;B 组全身麻醉诱导时予以 5 mL 生理盐水静脉注射,术毕前 15 min 予以帕瑞昔布钠 40 mg(稀释为 5 mL)静脉注射;C 组于全身麻醉诱导时及术毕前 15 min 均予以 5 mL 生理盐水静脉注射。术毕密切观察病情变化,对症处理。

1.2.2 血清指标采集 分别采集术前、术毕即刻、术后 2 h、术后 12 h、术后 24 h 空腹静脉血 3 mL,然后分离血清,取上清液分装于 EP 管内,用 ELISA 法测定白细胞介素(IL)-6、IL-12 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的水平。

1.2.3 镇痛效果比较 记录术后 12 h 患者自控镇痛(PCA)总按压次数和有效按压次数。采用视觉模拟评分法(VAS)评估手术后 1、2、4、6、8、12、24 h 各组患者的疼痛评分,0 分为无痛,10 分为无法忍受的剧痛;<3 分为镇痛效果良好,3~4 分为镇痛效果基本满意,>5 分为镇痛效果差,需要额外给予镇

痛药物。让患者自己标出疼痛所在位置的数值。

1.3 统计学处理 数据处理用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组之间比较用单因素方差分析,采用 SNK 检验进行两两比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 镇痛效果 A 组术后 12 h PCA 总按压次数和有效按压次数明显低于 B 组和 C 组($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组术后 12 h PCA 总按压次数和有效按压次数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PCA 总按压次数	PCA 有效按压次数
A 组	32	15.96 \pm 3.32*#	7.21 \pm 2.52*#
B 组	32	19.68 \pm 4.12*	11.56 \pm 3.11*
C 组	32	29.72 \pm 4.26	13.82 \pm 4.17

*: $P<0.05$,与 C 组比较;#: $P<0.05$,与 B 组比较。

2.2 术后疼痛评分 A 组术后 1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h 的 VAS 评分明显较 B、C 组降低($P<0.05$),而术后 24 h A 组与 B 组 VAS 评分未见明显差异,见表 2。

2.3 术前、术后炎症因子的变化 3 组患者术毕即刻、术后 2 h、术后 12 h、术后 24 h 的血清 IL-6、TNF- α 水平较术前均升高($P<0.05$),血清 IL-12 水平术毕时较术前均降低($P<0.05$);3 组患者间各时点 IL-6、TNF- α 水平变化从小到大为:A 组、B 组、C 组;3 组患者 IL-12 各时点比较从大到小为:A 组、B 组、C 组。见表 3。

表 2 3 组患者术后 VAS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	术后 1 h	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
A 组	32	4.13 \pm 0.78*#	3.64 \pm 1.05*#	3.06 \pm 0.97*#	2.93 \pm 0.72*#	2.66 \pm 0.74*#	2.48 \pm 0.81*#	2.06 \pm 0.77*
B 组	32	4.61 \pm 0.86*	4.12 \pm 0.81*	3.82 \pm 0.92*	3.66 \pm 0.82*	3.53 \pm 0.84*	3.27 \pm 0.79*	2.87 \pm 0.96*
C 组	32	5.31 \pm 1.22	4.92 \pm 0.93	4.65 \pm 0.91	4.36 \pm 1.12	3.97 \pm 0.98	3.56 \pm 0.88	3.11 \pm 0.87

*: $P<0.05$,与 C 组比较;#: $P<0.05$,与 B 组比较。

表 3 3 组患者血清 IL-6、IL-12、TNF- α 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

观察指标	组别	术前	术毕即刻	术后 2 h	术后 12 h	术后 24 h
IL-6(ng/L)	A 组	29.21 \pm 4.32	38.51 \pm 4.68*# Δ	48.51 \pm 4.74*# Δ	39.28 \pm 4.23*# Δ	33.34 \pm 4.82*# Δ
	B 组	27.98 \pm 4.05	41.73 \pm 4.02* Δ	57.12 \pm 4.07* Δ	48.22 \pm 4.39* Δ	40.06 \pm 4.25* Δ
	C 组	28.62 \pm 3.91	50.74 \pm 5.08 Δ	69.73 \pm 5.46 Δ	57.28 \pm 5.34 Δ	52.28 \pm 5.52 Δ
IL-12(ng/L)	A 组	62.83 \pm 6.73	58.73 \pm 5.89*# Δ	64.36 \pm 5.81*# Δ	69.28 \pm 6.09*# Δ	78.84 \pm 6.71* Δ
	B 组	62.24 \pm 6.26	55.68 \pm 6.29* Δ	58.63 \pm 6.27* Δ	65.88 \pm 5.63* Δ	76.31 \pm 5.92* Δ
	C 组	62.45 \pm 6.22	46.63 \pm 5.72 Δ	47.86 \pm 5.36 Δ	51.23 \pm 6.38 Δ	60.16 \pm 6.33 Δ
TNF- α (ng/L)	A 组	34.83 \pm 5.82	71.42 \pm 5.51*# Δ	84.96 \pm 6.03*# Δ	62.38 \pm 5.58*# Δ	47.62 \pm 5.67*# Δ
	B 组	36.27 \pm 6.61	86.35 \pm 6.24* Δ	98.23 \pm 5.91* Δ	78.24 \pm 6.11* Δ	59.37 \pm 6.07* Δ
	C 组	37.69 \pm 5.49	97.04 \pm 5.87 Δ	125.11 \pm 6.23 Δ	104.39 \pm 6.36 Δ	79.88 \pm 5.29 Δ

*: $P<0.05$,与 C 组比较;#: $P<0.05$,与 B 组比较; Δ : $P<0.05$,与术前比较。

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术后疼痛属中等程度疼痛,而疼痛多与局部炎症反应有关。术后疼痛一般采用类吗啡物质或非甾体类抗炎药治疗^[7]。传统的非甾体类抗炎药作用机制为抑制 COX,但其抑制 COX-2 的同时,亦能非特异性抑制 COX-1,从而抑制了前列腺素的产生,造成胃肠道不良反应及抑制血小板

的功能。帕瑞昔布钠是 COX-2 特异性的抑制剂,其抑制强度是对 COX-1 的 2.8 万倍,抑制前列腺素(PGs)的合成,同时抑制 COX-2 的表达,抑制前列腺素的合成从而达到抑制疼痛和抗炎的效果^[6]。

在本研究结果显示,腹腔镜胆囊切除术超前应用静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg,可以有效减轻患者的术后疼痛,镇痛效果

确切;可以降低患者术后炎症因子 IL-6、TNF- α 的水平,提高 IL-12 的分泌,有利于术后恢复。在本研究中 A 组患者的术后 12 h PCA 总按压次数和有效按压次数明显低于 B 组和 C 组,且术后 A 组 1、2、4、6、8、12 h 的 VAS 评分较 B、C 组明显降低,B 组与 C 组比较亦明显下降,说明帕瑞昔布钠可阻断伤害性刺激,明显减轻腹腔镜胆囊切除患者的疼痛,且术前给药作用优于术毕前。有研究表明,麻醉因素可改变围术期细胞因子的生成^[8]。在本研究中,A 组和 B 组的血清 IL-6、TNF- α 水平术后观察各时点虽较术前均有升高但都低于 C 组,表明帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除术患者的炎症因子 IL-6、TNF- α 具有一定的抑制作用,而且 A 组各时点的 IL-6、TNF- α 水平较 B 组低($P < 0.05$),表明术前给药抑制作用更明显。国外有学者研究表明不同的麻醉诱导方法可影响腹腔镜胆囊切除术患者的炎症因子的产生^[8]。IL-12 是一种细胞因子,不同于 IL-6,它是由 B 淋巴细胞和巨噬细胞产生,能调节机体的免疫反应,发挥抗感染及抗肿瘤的作用。本研究结果显示,C 组术毕即刻、术后 2 h、术后 12 h、术 24 h 较术前比较血清 IL-12 水平均较低,A 组和 B 组术毕即刻血清 IL-12 水平较低,表明手术会使 IL-12 水平降低;而 3 组各时点的血清 IL-12 水平比较可以看出从大到小为 A 组、B 组、C 组,表明帕瑞昔布钠可有助于 IL-12 的分泌,具体机制尚有待进一步研究。有研究表明帕瑞昔布钠术前、术后给药均可增加 IL-12 的分泌和抑制 IL-4 的分泌,升高 IL-12/IL-4 的比值,提高机体的抗感染能力及免疫力^[9],本研究显示术前给药与术毕前给药相比,术毕即刻、术后 2 h、术后 12 h 时 IL-12 水平明显升高($P < 0.05$),可能是术前给药提前达到药物所需浓度,从而更早发挥作用。

综上所述,腹腔镜胆囊切除术超前应用帕瑞昔布钠对患者具有良好的镇痛效果,全身麻醉诱导时应用比术毕前应用效果更佳,更有利于患者的恢复。但是有研究显示,如果术后连续 3 d 静脉注射帕瑞昔布后,继续口服伐地昔布会使心血管意外

事件的发生率明显提高^[9],因此不应长期应用帕瑞昔布钠和伐地昔布。

参考文献

- [1] 王军. 帕瑞昔布超前镇痛对全凭静脉麻醉腹腔镜胆囊切除术后疼痛的影响[J]. 中国实用医药, 2013, 8(2): 1-2.
 - [2] 周永德, 范婷, 丁剑, 等. 帕瑞昔布钠联合罗哌卡因对腹腔镜胆囊切除术后疼痛的影响[J]. 中国微创外科杂志, 2012, 12(12): 1124-1126.
 - [3] 毕仁兵, 暨玲, 王小坤. 帕瑞昔布钠用于腹腔镜胆囊切除术多模式镇痛的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(34): 2727-2729.
 - [4] 陈文东, 高淑平, 洗业兰, 等. 帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除术患者应激反应的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(32): 57-59.
 - [5] 金超, 陈良巧, 季灵正. 帕瑞昔布钠超前镇痛用于腹腔镜胆囊切除术患者的疗效观察[J]. 药物流行病学杂志, 2015(1): 9-11.
 - [6] 李燕, 王胜, 邓超. 帕瑞昔布全身麻醉术后 30 例的效果观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 985-987.
 - [7] 李毓, 邢群智. 帕瑞昔布钠用于腹腔镜胆囊切除术超前镇痛的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2011(2): 133-134.
 - [8] 谢小娟, 樊冬梅, 齐朋伟. 右美托咪定对感染性休克患者术后免疫功能及炎症因子的影响[J]. 国际免疫学杂志, 2016, 39(1): 34-37.
 - [9] Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (parecoxib sodium)[J]. Drugs, 2001, 61(8): 1133-1143.
- (收稿日期: 2016-07-22 修回日期: 2016-09-26)
-
- (上接第 5074 页)
- classification criteria of SLE[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(Suppl 10): S895.
 - [5] 石连杰, 李春, 朱佳鑫, 等. 系统性红斑狼疮最新分类标准诞生[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(10): 707-708.
 - [6] 曹力, 陈朝英. 系统性红斑狼疮肾炎的病理分型和治疗进展[J]. 小儿急救医学, 2005, 12(2): 156-158.
 - [7] 刘春丽, 蔡辉. 系统性红斑狼疮患者的感染[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(6): 852-854, 858.
 - [8] Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies[J]. Lupus, 2013, 22(12): 1286-1294.
 - [9] Wu SA, Yeh KW, Lee WI, et al. Impaired phagocytosis and susceptibility to infection in pediatric-onset systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2013, 22(3): 279-288.
 - [10] 邸宇姿, 谈鑫, 郭芸. 感染与系统性红斑狼疮[J]. 皮肤病与性病, 2015, 38(3): 153-156.
 - [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S24 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2014.
 - [12] Navarra SV, Leynes MS. Infections in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2010, 19(12): 1419-1421.
 - [13] 李志军, 王涛, 杨珂珂, 等. 系统性红斑狼疮患者医院感染的特点及其危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(3): 274-277.
 - [14] 郑莉, 王忠明, 林辉. 系统性红斑狼疮患者合并感染临床分析[J]. 华西医学, 2007, 22(1): 33-34.
 - [15] 费允云, 甘凤英, 侯勇, 等. 近 25 年系统性红斑狼疮的死亡构成回顾性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(9): 596-600.
 - [16] Rayes H, Swailem R, Arifin M, et al. Systemic lupus erythematosus and infections; a retrospective study in Sendis [J]. Lupus, 2007, 16(9): 755-763.
 - [17] 华丽, 应华永. 系统性红斑狼疮伴发感染菌群及耐药性分析[J]. 中国医药导报, 2014, 11(11): 105-108.
 - [18] 王友强, 兰由玉. 系统性红斑狼疮患者合并感染的病原菌及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(17): 3000-3003.
 - [19] Rovin BH, Tang Y, Sun J, et al. Clinical significance of fever in the systemic lupus erythematosus patient receiving steroid therapy[J]. Kidney Int, 2005, 68(2): 747-759.
 - [20] 叶彬娟, 倪兆慧. 狼疮性肾炎的治疗现状及进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(2): 167-169.
- (收稿日期: 2016-08-18 修回日期: 2016-10-06)