

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.18.016

帕瑞昔布钠不同给药时机对 THA 患者超前镇痛的效果分析

张辉¹,陈俊¹,陈帅¹,张华²,李毓灵²,唐毅^{1△}

(1.四川省简阳市人民医院骨科 641400;2.重庆医科大学附属第一医院骨科 400016)

[摘要] **目的** 探讨帕瑞昔布钠(PS)不同给药时机对全髋关节置换(THA)患者超前镇痛的临床效果。**方法** 前瞻性纳入接受 THA 患者 60 例,将其分为 3 组:A 组术前 3 d 开始静脉注射 PS(40 mg/d),直至术前当天;B 组手术切皮前 30 min 静脉注射 PS 40 mg;C 组术前 3 d 开始与 A 组相同时间点静脉注射生理盐水。采用视觉模拟评分法(VAS)评价患者术后 6、24、48、72 h 静息疼痛;记录患者术后自控镇痛泵(PCIA)的使用时间和总剂量;观察患者术后首次独立下地时间。**结果** 术后各时间点 VAS 评分 A、B 组均明显低于 C 组($P<0.05$),A 组术后 6、24 h 的 VAS 评分又明显低于 B 组($P<0.05$)。A、B、C 组 PCIA 的使用时间分别为(25.05±10.32)、(36.75±13.91)、(50.40±15.17)h,两两比较差异有统计学意义($P<0.05$);PCIA 中有效镇痛药物舒芬太尼总使用剂量 A、B、C 组分别为(29.25±4.58)、(34.50±5.09)、(62.65±10.52) μg ,A、B 组使用剂量明显低于 C 组($P<0.05$)。A、B、C 组首次独立下地时间分别为(2.75±0.81)、(3.05±1.08)、(4.10±0.92)d,A、B 组相比 C 组下地时间更早($P<0.05$)。**结论** 术前 3 d 连续使用 PS 则可提高 THA 患者镇痛效果,有利于功能康复和提高患者满意度。

[关键词] 帕瑞昔布钠;关节成形术,置换,髋;超前镇痛**[中图分类号]** R687.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)18-2495-02**Preemptive analgesic effect of administration timing of parecoxib sodium in patients with total hip arthroplasty**Zhang Hui¹,Chen Jun¹,Chen Shuai¹,Zhang Hua²,Li Yulin²,Tang Yi^{1△}

(1. Department of Orthopedics, Jianyang Municipal People's Hospital, Jianyang, Sichuan 641400, China;

2. Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical preemptive analgesic efficacy of parecoxib sodium(PS) at different administration timing in the patients with total hip arthroplasty(THA). **Methods** Sixty patients receiving THA were prospectively enrolled and randomized into three groups. The group A started to be intravenously injected by PS 40mg/d on preoperative 3 d until operation day;the group B was intravenously injected by parecoxib sodium 40mg at preoperative 30 min;the group C began to be intravenously injected by the same dosage of normal saline at the same time point as the group A. The rest pain was assessed by using the visual analog scale(VAS) at postoperative 6,24,48,72 h. The duration of patient-controlled intravenous analgesia(PCIA) and total dosage were recorded. The first time unaided ambulation time was observed. **Results** The VAS scores at various postoperative time points in the group A and B were significantly lower than those in the group C($P<0.05$),the VAS scores at postoperative 6,24 h in the group A were remarkably lower than those in the group B. The PCIA duration in the group A,B and C were 25.05±10.32),(36.75±13.91),(50.40±15.17)h, respectively, the pair-wise comparison of the group A,B and C showed statistical difference($P<0.05$). The total dosages of PCIA drug in the group A,B and C were(29.25±4.58),(34.50±5.09),(62.65±10.52) μg ,respectively,the dosage in the group A and B was significantly lower than that in the group C($P<0.05$). The first time unaided ambulation time in the group A,B and C were (2.75±0.81),(3.05±1.08),(4.10±0.92)d respectively, which in the group A and B was earlier than that in the group C ($P<0.05$). **Conclusion** Continuously using PS on preoperative 3 d can increase the analgesic effect in THA patients and is conducive to the functional rehabilitation and increase the patient satisfaction.

[Key words] parecoxib sodium;arthroplasty, replacement, hip;preemptive analgesia

随着社会生产力发展,医患理念改变及老龄化社会到来,接受全髋关节置换(total hip arthroplasty, THA)的患者呈现逐年增加趋势^[1]。然而 THA 术后疼痛严重影响着患者的机体功能康复与手术满意度,对于关节外科医生一直是一大临床挑战。超前镇痛(preemptive analgesia, PA)的理念首先由 Crile 提出^[2],并在 1983 年重新得到了 Woolf^[3]的重视与发展,其核心理念在于在伤害性刺激作用于机体之前采取一定的镇痛措施,通过减少伤害性刺激的传入,从而降低外周和中枢疼痛敏化。帕瑞昔布钠(parecoxib sodium, PS)作为首个可以肌内和静脉注射的选择性环氧酶-2(COX-2)抑制剂,既能获得与传统非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相近的镇痛效果,同时可以较好地避免胃肠道并发

症,是围术期一种较好的镇痛选择。近年来,有研究表明术前使用 PS,可以有效降低老年 THA 患者术后外周血中炎症细胞因子和应激激素水平,从而起到较好的超前镇痛疗效^[4]。但截至目前,关于 PS 不同给药时机对于 THA 患者 PA 效果的比较还少见报道。本研究拟通过前瞻性纳入 THA 患者,分别给予术前 3 d 注射 PS,术前 30 min 注射 PS 及平行生理盐水注射 3 种处理,探讨 PS 不同给药时机对于 THA 患者 PA 的效果,以为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 12 月至 2015 年 12 月在简阳市人民医院骨科,前瞻性地纳入因股骨颈骨折或股骨头无菌性坏死拟行单侧 THA 的患者 60 例。纳入标准:美国麻醉医师协会

(ASA)分级 I ~ II 级;年龄大于 18 岁住院患者,性别不限;自愿加入本项研究。排除标准:翻修手术;入院前接收了 NSAIDs 或其他镇痛药物;既往存在麻醉药物依赖或滥用史;存在 PS 使用禁忌证。本项目术前均签署患者知情同意书,项目实施得到重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 镇痛方法及患者分组 采用随机数字法将 60 例患者分为 3 组:A 组术前 3 d 开始静脉注射 PS(40 mg/d),直至手术当天;B 组手术切皮前 30 min 静脉注射 PS 40 mg;C 组术前 3 d 开始与 A 组相同时间点静脉注射等量生理盐水。3 组患者均采用相同的喉罩插管静吸复合全身麻醉方式,术后统一配置自控静脉镇痛泵(PCIA),镇痛药物为舒芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$,托烷司琼 10 mg,用 100 mL 生理盐水配伍,参数设置为:泵注速率为 1 mL/h,自控量为每次 0.5 mL,锁定间隔时间为 15 min,无 1 h 和 4 h 限制剂量,无背景输注。

1.2.2 观察指标 采用视觉模拟评分法(VAS)评价入院时,术后 6、24、48、72 h 患者静息疼痛。记录术后 PCIA 首次按压和末次按压时间(计算其使用时长),以及 PCIA 中总的舒芬太尼使用剂量。现代关节外科主张 THA 术后患者在可以耐受疼痛的情况下,尽早下地进行功能锻炼。因此本研究采用了独立下床活动时间来评价关节功能恢复的快慢。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者基本情况比较 3 组患者的年龄、性别、术前疼痛评分及手术时间等基本情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者基本情况比较($n = 20$)

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	术前 VAS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
A 组	66.30 \pm 8.14	12/8	6.70 \pm 2.12	115.50 \pm 19.23
B 组	67.25 \pm 8.83	11/9	7.05 \pm 2.53	119.15 \pm 20.75
C 组	65.90 \pm 9.51	12/8	6.55 \pm 2.24	124.40 \pm 25.69
P	0.49	0.99	0.749	0.269

2.2 3 组患者术后 VAS 评分比较 在静息疼痛方面,A、B 组在术后 6、24、48、72 h 的 VAS 评分均小于 C 组($P < 0.05$);而 A 组术后 6、24 h 时 VAS 评分明显低于 B 组($P < 0.05$);术后 48、72 h 两个时间点 A、B 组 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 3 组患者术后 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

组别	术后 6 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
A 组	3.35 \pm 1.82 ^{ab}	2.60 \pm 1.14 ^{ab}	1.90 \pm 0.92 ^a	1.05 \pm 0.52 ^a
B 组	3.90 \pm 2.13 ^a	3.05 \pm 0.91 ^a	1.75 \pm 1.14 ^a	1.00 \pm 0.63 ^a
C 组	4.40 \pm 2.81	3.50 \pm 2.13	2.50 \pm 1.87	1.95 \pm 1.51

^a: $P < 0.05$,与 C 组比较;^b: $P < 0.05$,与 B 组比较。

2.3 3 组患者术后 PCIA 使用情况比较 C 组术后 PCIA 总使用时间明显长于 A、B 组($P < 0.05$),而 PCIA 中有效镇痛药物舒芬太尼使用剂量明显多于 A、B 组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 3 组患者术后 PCIA 使用时间及舒芬太尼使用量比较($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

组别	PCIA(h)	舒芬太尼(μg)
A 组	25.05 \pm 10.32 ^{ab}	29.25 \pm 4.58 ^{ab}
B 组	36.75 \pm 13.91 ^a	34.50 \pm 5.09 ^a
C 组	50.40 \pm 15.17	62.65 \pm 10.52

^a: $P < 0.05$,与 C 组比较;^b: $P < 0.05$,与 B 组比较。

2.4 3 组患者术后关节功能恢复情况比较 A、B、C 组首次独立下地时间分别为(2.75 \pm 0.81)、(3.05 \pm 1.08)、(4.10 \pm 0.92)d。与 C 组比较,A、B 组下地时间更早($P < 0.05$),而 A、B 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

PS 在静脉注射后可被肝酯酶迅速水解为伐地昔布,其生物活性作用可阻断花生四烯酸转化为前列腺素类疼痛介质,导致神经末梢过敏反应被消除或减轻,从而起到抗炎镇痛作用^[5]。胡呐^[6]通过一项前瞻性研究发现 PS 用于髋关节置换手术,能有效缓解术后疼痛,减少阿片类药物使用量及不良反应发生;并且无论在切开皮肤前还是缝合皮肤前给药均能在一定程度上减轻围术期对机体本身的应激。随着理念发展,PA 不再局限于“切皮前”或“切皮后”,更强调充分镇痛,使整个围术期均能为患者提供持续有效的镇痛效果^[7]。因此,本研究中设计了两种 PA 方案,即术前连续 3 d 或单纯术前 30 min 使用 PS。根据 PS 的药代动力学其通常在 2 h 内达到最大镇痛效果,镇痛作用可持续 6 ~ 12 h^[8]。所以术前连续 3 d 充分使用 PS 可以维持药物作用浓度,更有效地抑制外周和中枢疼痛敏感化,从而起到了更好的术后镇痛效果。

但一项纳入了 80 例随机对照研究的荟萃分析结果显示术前镇痛相比于传统的术后常规镇痛,其临床效果并无显著差异^[9]。这一阴性结论可能源于两方面原因,客观方面该分析所纳入临床研究包含了不同的手术方式,使用了不同的镇痛方式(口服或静脉镇痛、硬膜外镇痛或局部封闭),且药物剂量和给药时间都不相同;主观方面纳入患者的年龄、病理阶段及接受手术时间也各不一样。已有研究表明老年人对于疼痛敏感性较低,但易受外界因素影响(如创伤、手术等),疼痛水平波动较大^[10]。此外,手术时间越长,手术创伤越大,可以显著提高患者术后血清中炎症因子和疼痛介质水平,患者疼痛感受更强烈^[11]。本研究从术前基线比较看,3 组患者的年龄、性别、术前 VAS 评分和手术时间差异无统计学意义($P > 0.05$),因此,其研究比较的结果更有意义。

本研究存在一些不足之处:尽管采用了前瞻性随机分组的研究方式,但因为给药时间点不同,无法真正做到盲法评判;且纳入了两类接受关节置换的患者,无法进行病理阶段的统一比较,对研究结果会产生偏倚。此外,虽然 COX-2 选择性抑制药物已广泛应用于围术期镇痛,但其长期连续使用会增加心血管意外风险^[12]。在进一步研究中本课题组将纳入 PS 使用的不良事件,以期更好地评价其 PA 的临床安全性。

综上所述,PS 应用于 THA 患者 PA,可有效降低术后疼痛,减少 PCIA 使用时长和镇痛药物使用剂量,使患者能够更好地恢复功能锻炼。而术前 3 d 连续使用 PS 则能进一步提高镇痛效果,提高患者满意度。在下一步临床研究中需对连续使用 PS 临床安全性做进一步评判。

高艾灸疗效的一种新疗法^[12]。它通过寻找热敏化腧穴^[13],合理把握灸感与灸量,使艾灸温补脾肾阳气,散寒通经,温阳肾精而促发天癸至,引导女性生殖机能正常运行的疗效倍增。右归丸由我国明代医学家张景岳所创立,功能温补肾阳,填精止遗。方中山药、枸杞子、当归补益脾胃之气,调理气血,充养肾精化生之源;熟地黄、山茱萸固阴补肾,取阴中求阳之意,补阴而涵阳,使肾阳化生有基;鹿角胶、肉桂、制附子直补脾肾,温化阳气,全方以培阴之法为基,行补阳壮火之道,调补精血,激发肾阳。随着中医药研究的深入,有学者证实右归丸可以纠正中枢神经递质的紊乱状态改善大脑边缘系统^[14],改善衰老状态^[15],其对垂体-性腺轴的调节作用尤为明显^[16]。热敏灸疗法联合内服右归丸,内外同治,温补肾阳,散寒通经,从而逆转POF患者脾肾阳虚的病理状态。

本研究表明,热敏灸联合右归丸可以调节女性激素水平,缓解临床症状,提高脾肾阳虚型POF患者生活质量。由于本研究所观察的病例有限,不能进一步研究治疗效果与其他影响因素之间的关系。同时热敏灸联合右归丸的治疗方法存在疗程长,对依从性要求高的不足,尚需要做进一步改进和研究,但在目前对POF尚缺乏有效疗法的情况下,此疗法具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] Femi J, Larissa M, Karen J, et al. Limited contribution of NR5A1(SF-1) mutations in women with primary ovarian insufficiency(POI)[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1):141-146.
- [2] 杜文霞. 坤安煎剂与激素替代疗法治疗卵巢早衰的疗效对比[J]. *重庆医学*, 2016, 45(17):2394-2396.
- [3] 李晓彤, 房繁恭, 尚洁, 等. 卵巢早衰的针灸治疗思路与探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8):3170-3172.
- [4] 曹泽毅. *中华妇产科学*[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,

2014:842.

- [5] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:1002.
- [6] 刘义环. 卵巢早衰的治疗进展[J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(6):734-735.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药卫生出版社, 1997:976.
- [8] 吕斌, 王琼, 牟霞. 经阴道彩色多普勒超声检查对卵巢早衰的临床分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(22):2302-2303.
- [9] 罗玺, 李茜, 程杰. 针灸治疗卵巢早衰有效性的系统综述与Meta分析[J]. *中医杂志*, 2016, 57(12):1027-1032.
- [10] 黄宏丽, 董莉. 浅述卵巢早衰证型分布特点[J]. *光明中医*, 2015, 30(5):1146-1149.
- [11] 范洪力, 柯斌霞, 卢淑洪. 溃疡性结肠炎热敏灸灸温灸感观察研究[J]. *光明中医*, 2016, 31(11):1064-1067.
- [12] 闰泓池, 马铁明. 论热敏灸临床疗效优势[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(1):147-149.
- [13] 陈日新, 谢丁一. 再论“腧穴敏化状态说”[J]. *安徽中医药大学学报*, 2016, 35(3):50-53.
- [14] 许嗣立, 崔珈铭, 李炜弘. 右归丸调控老龄肾阳虚免疫相关基因表达水平的研究[J]. *中华中医药*, 2016, 34(7):1609-1612.
- [15] 陈杰, 李晶. 右归丸补肾填精的药理作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(3):134-137.
- [16] 张磊, 廖成彬, 黄榕波. 右归丸调节肾阳虚垂体-靶腺轴功能的动态变化[J]. *广东药学院学报*, 2016, 32(1):102-105.

(收稿日期:2017-01-13 修回日期:2017-04-06)

(上接第 2496 页)

参考文献

- [1] Roberts KC, Brox WT, Jevsevar DS, et al. Management of hip fractures in the elderly[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015, 23(2):131-137.
- [2] Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association[J]. *Lancet*, 1913, 182(4688):7-16.
- [3] Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity[J]. *Nature*, 1983, 306(5944):686-688.
- [4] 陈伟, 李卫, 谢东武, 等. 帕瑞昔布钠超前镇痛对老年髋关节置换术后炎症细胞因子和应激反应的影响[J]. *华西医学*, 2015, 30(6):1067-1070
- [5] 王波, 旷昕, 田绍文. 帕瑞昔布钠的作用机制及最新进展[J]. *海南医学*, 2014, 25(23):3496-3499.
- [6] 胡呐. 帕瑞昔布钠对全髋关节置换术后镇痛及应激反应的影响[D]. 长沙:中南大学, 2011.
- [7] Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal

analgesia; what do they really mean[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 134(4 Suppl 2):S85-93.

- [8] Lloyd R, Derry S, Moore RA, et al. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 5(2):CD004771.
- [9] Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief; the role of timing of analgesia[J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(3):725-741.
- [10] 虞焱. 老年患者疼痛管理进展 [J]. *上海护理*, 2014, 10(5):93-96.
- [11] 吴先平, 韦志军, 江映. 术后疼痛高危因素的分析 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(4):353-355.
- [12] Bhosale UA, Quraishi N, Yegnanarayan R, et al. A cohort study to evaluate cardiovascular risk of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors (COX-Is) in arthritic patients attending orthopedic department of a tertiary care hospital. [J]. *Niger Med J*, 2014, 55(5):417-22.

(收稿日期:2017-02-03 修回日期:2017-03-09)