

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.02.027

氟比洛芬酯对取卵术创伤应激反应和生殖结局影响的研究

赵红¹,姜燕¹,王静²,鹿群²,冯艺¹

(北京大学人民医院:1.麻醉科;2.计划生育与生殖中心,北京 100044)

[摘要] **目的** 探讨非甾体药物氟比洛芬酯对经阴道超声引导取卵术创伤应激反应和生殖结局的影响。**方法** 选取拟行取卵术的 100 例患者,分为氟比洛芬酯组或安慰剂组。手术前 30 min 静脉滴注氟比洛芬酯(1.5 mg/kg)或外观一致的安慰剂,采用异丙酚-瑞芬太尼全身麻醉下行经阴道超声取卵术。观察创伤应激反应和生殖结局指标。**结果** 氟比洛芬酯组患者术中最快心率、术中体动患者比例、全身麻醉药用量低于安慰剂组,苏醒时间更短,术后疼痛评分更低($P<0.05$)。两组患者卵泡液炎症指标、成熟卵泡数目、胚胎移植比例和妊娠率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 术前给予氟比洛芬酯可以有效缓解取卵术的创伤应激,但不影响临床结局。

[关键词] 取卵术;应激障碍,创伤性;消炎药,非甾体**[中图分类号]** R453.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)02-0285-03

Study on the effect of Flurbiprofen on traumatic stress response and reproductive outcome

ZHAO Hong¹,JIANG Yan¹,WANG Jing²,LU Qun²,FENG Yi¹

(1. Department of Anesthesiology;2. Reproductive Center, Peking

University People's Hospital, Beijing 100044, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the alleviating effects on surgical stress of a non-steroid anti-inflammatory drug: flurbiprofen axetil on ultrasound guided oocyte retrieval under general anesthesia. **Methods** 100 consecutive patients who underwent ultrasound guided oocyte retrieval under general anesthesia were included. They were divided into the Flurbiprofen group and the control group. Patients were given flurbiprofen axetil 1.5 mg/kg or equivalent dose of placebo with the same appearance. General anesthesia was achieved by propofol and remifentanyl. Traumatic stress response and reproductive outcome were examined. **Results** Intraoperative proportion of the fastest heart rate, body movement, doses of propofol and remifentanyl, emergence time and postoperative pain score significantly reduced in the Flurbiprofen group ($P<0.05$). The number of mature oocytes embryo transplantation and pregnancy rate were not different between the groups and no difference between follicular fluid biomarkers ($P<0.05$). **Conclusion** Preoperative application of Flurbiprofen axetil could alleviate surgical stress related with ultrasound guided transvaginal oocyte retrieval under general anesthesia and not affect clinical outcomes.

[Key words] transvaginal oocyte retrieval; stress disorders, traumatic; anti-inflammatory agents, non-steroidal

体外受精-胚胎移植是不孕症的主要治疗措施,主要环节即经阴道超声引导穿刺取卵术(简称取卵术),虽属微创手术,但仍会引起创伤应激反应,包括疼痛、血压升高、心率加快及局部炎症反应,因此很多生殖中心采取静脉全身麻醉,但术中仍会出现肢体移动和术后疼痛^[1-2],说明需采取进一步措施减少创伤应激反应,提高患者就医体验^[3-4]。非甾体抗炎药是常见的镇痛药,但在辅助生殖领域并未得到广泛应用^[5-6]。氟比洛芬酯是临床常用的具有超前镇痛效应的静脉非甾体药,适合于此类日间手术,并顺应舒适

化医疗的趋势。本研究拟探讨氟比洛芬酯在全身麻醉下取卵术的镇痛有效性,以及对生殖结局和卵泡内环境的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1—6 月本院全身麻醉下拟行超声引导经阴道取卵术的 100 例患者,ASA I~II 级,年龄 20~40 岁。排除标准:对非甾体类药物过敏;哮喘病史;溃疡性疾病病史。将所有患者分为两组,氟比洛芬酯组 and 对照组,每组 50 例。取卵术当天由对分组情况不知情的护士准备氟比洛芬酯或

与之外观一致的安慰剂,安慰剂是由氟比洛芬酯生产厂家提供,而与药品外观一致的脂肪乳,呈乳白色。患者的入选号与氟比洛芬酯或安慰剂上的号码一致。本研究取得患者知情同意,且通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 体外受精-胚胎移植

所有患者术前均经由标准卵泡刺激方案,并监测卵泡生长情况,达到取卵条件。辅助生殖技术主要通过体外受精-胚胎移植或单精子卵细胞细胞质内单精子注射完成。体外受精的步骤包括,首先取出卵细胞,然后与经实验室处理后的一定比例的精子进行培养,最后发育成胚胎再置入女性子宫,一般适用于女性不孕症患者。单精子卵细胞细胞质内注射适用于男性严重少、弱、畸形精子症夫妇,或丈夫虽然精液中无精子,但可从睾丸或附睾取出精子的患者夫妇,通过显微注射的方法,将单个精子注入卵细胞细胞质内。

1.2.2 麻醉方法和手术方式

术日在准备间开放输液,取卵术开始前 30 min 静脉小壶滴入 1.5 mg/kg 氟比洛芬酯(10 mg/mL)或外观一致的安慰剂,进入手术间后,监测心电图、无创血压、脉搏血氧饱和度。所有患者保留自主呼吸,通过面罩吸氧 5 L/min。麻醉诱导由对患者分组不知情的麻醉医生完成,静脉推注异丙酚 2 mg/kg、瑞芬太尼 0.2 μ g/kg,意识消失后开始阴道消毒及其他手术操作。每 5 分钟或出现体动时推注异丙酚 30 mg 和瑞芬太尼 3 μ g。

取卵术采用经阴道超声对卵巢成像,采用连接吸引器的穿刺针吸取卵泡液,所有超声可探及的卵泡都应该被完整吸出,如有卵泡未被吸出,手术后会自行排卵,容易出现腹痛等卵泡刺激症状。收集的卵泡液由生殖科医生在体外进行卵泡计数、检测和获取卵细胞。患者取卵术后观察 1~2 h,当意识、呼吸、循环、活动、血氧饱和度的 Aldrete 评分达到 9 分以上时,患者可以离院回家。受孕过程由体外受精或单精子卵细胞细胞质内注射完成,操作后 16~20 h 评估是否

形成受精卵,对取卵后患者采用 60 mg 孕酮进行黄体期支持,如果卵细胞成功受精,在体外生长分裂为胚胎,且患者自身满足移植条件则在取卵后第 3 天进行胚胎移植,将胚胎由体外的培养基移植至患者子宫,胚胎移植不需要麻醉。

1.2.3 观察指标

记录患者术中的血压、心率和血氧饱和度,同时记录手术时间、麻醉时间、术中体动次数和麻醉药物用量,手术结束后,记录苏醒时间。患者意识恢复后,询问患者的疼痛评分,疼痛评分采用数字评分法,0 分为完全无痛,10 分为最痛。记录每个患者取出的成熟卵泡数目并记录恶心呕吐、卵巢过度刺激综合征等不良反应,以及取卵后第 3 天胚胎移植的患者比例和妊娠率。完成卵细胞收集后留用卵泡液进行内环境的测定,包括卵泡液 pH、前列腺素 E₂、白细胞介素(IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料采用中位数(M)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者情况比较

两组患者年龄、身高、体质量、手术时间、麻醉时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组原发性不孕所占比例均为 68%。氟比洛芬酯组术中最快心率、术中发生体动患者比例、异丙酚和瑞芬太尼用量、术后苏醒时间和疼痛评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者卵泡液 pH、前列腺素 E₂、IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均未出现显著的不良反应,如术后恶心、呕吐或卵巢过度刺激综合征等,见表 1。

表 1 两组患者人口学、手术和卵泡内环境数据

项目	氟比洛芬酯组	对照组	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	32 \pm 3	31 \pm 4	1.414	0.161
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	159.8 \pm 4.4	161.0 \pm 5.3	-1.232	0.221
体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	61.1 \pm 9.0	59.1 \pm 8.7	1.130	0.261
手术时间($\bar{x} \pm s$, min)	9.7 \pm 3.3	8.8 \pm 3.5	1.323	0.189
麻醉时间($\bar{x} \pm s$, min)	11.0 \pm 3.7	12.0 \pm 3.6	-1.370	0.174
术中最快心率($\bar{x} \pm s$, 次/分)	66 \pm 4	80 \pm 10	-9.191	0.001
异丙酚用量($\bar{x} \pm s$, mg)	170 \pm 32	186 \pm 39	-2.243	0.027
发生体动患者比例[n(%)]	6(12.0)	14(28.0)	4.000	0.046

续表 1 两组患者人口学、手术和卵泡内环境数据

项目	氟比洛芬酯组	对照组	t/χ^2	P
瑞芬太尼用量($\bar{x}\pm s, \mu\text{g}$)	17.0 \pm 4.6	19.0 \pm 5.3	-2.015	0.047
苏醒时间($\bar{x}\pm s, \text{min}$)	3.1 \pm 2.4	5.7 \pm 2.4	-5.417	0.001
疼痛评分($\bar{x}\pm s, \text{分}$)	1.9 \pm 1.4	3.7 \pm 2.0	-5.091	0.001
卵泡液 pH($\bar{x}\pm s$)	7.24 \pm 0.06	7.25 \pm 0.98	-0.072	0.943
前列腺素 E2($\bar{x}\pm s, \text{pg/mL}$)	24.5 \pm 1.5	25.1 \pm 3.5	-1.114	0.269
IL-1($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)	0.20 \pm 0.07	0.21 \pm 0.07	-0.714	0.477
IL-6($\bar{x}\pm s, \text{pg/mL}$)	113.6 \pm 29.1	119.7 \pm 30.1	-1.030	0.060
TNF- α ($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)	0.86 \pm 0.13	0.83 \pm 0.16	1.029	0.306

2.2 两组生殖相关指标比较 两组患者获得的成熟卵泡数目比较,差异无统计学意义[(8.2 \pm 5.3)个 *vs.* (9.1 \pm 4.8)个, $P>0.05$],取卵术后 48 h 氟比洛芬酯组有 36 例(72%)患者进行了胚胎移植,对照组有 32 例(64%)进行了胚胎移植($P>0.05$),两周后氟比洛芬酯组和对照组各有临床妊娠患者 18 例(36%)和 16 例(32%),差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

本前瞻性研究发现,术前给予氟比洛芬酯可以有效缓解全身麻醉下经阴道取卵术的创伤应激反应,包括减轻血流动力学反应、减少术中体动、苏醒快、术后疼痛轻,无明显不良反应,而且不影响生殖结局。

取卵术的疼痛主要由穿刺阴道壁、卵巢、吸引卵泡液和对卵巢的操作引起,因此术中有效镇痛可以防止患者体动造成的不良反应,减少周围脏器损伤^[7]。临床上,使用短效丙泊酚-瑞芬太尼的全身麻醉常用于此类手术,但是在手术刺激强烈或按压腹部协助卵巢超声显影时,患者虽然意识消失但仍会出现屈髋、臀部离开床面等体动现象,增加脏器受损风险^[8-9]。本研究证实,全身麻醉时加用氟比洛芬酯可以有效缓解取卵术的创伤应激反应,减少术中心率增快,并减少术中体动提高临床操作的安全性。同时由于全身麻醉药量降低,术后苏醒快,并减少术后疼痛。

非甾体类抗炎药是常见的镇痛药,是孕妇用药的 B 级药物,而在辅助生殖技术领域,同样作为非甾体类抗炎药的阿司匹林由于其抗血小板作用和抗凝作用可能改善生殖结局,但是尚需前瞻性研究的证实。国外有学者在取卵后为患者使用双氯芬酸钾阴道栓剂可以有效缓解术后疼痛^[10]。氟比洛芬酯是一种静脉用非甾体药物,适用于全身麻醉手术^[11-12]。本研究发现,术前使用氟比洛芬酯可以有效抑制短小手术(手术时间 10 min)后的疼痛,用药 30 min 后对卵泡内环境无显著影响,且具有增加胚胎移植比例和妊娠率的倾向,可能因为有效控制疼痛,缓解患者的焦虑情绪,有助于提高辅助生殖的成功率。安慰剂对照组

的疼痛评分属于中度疼痛,与既往研究一致^[3]。

综上所述,术前使用氟比洛芬酯可以有效抑制取卵术的创伤应激反应,减少心率增快、减少术中体动和全身麻醉药用量,缓解术后疼痛,是舒适化医疗的重要组成部分,对生殖结局和卵泡液内环境无不良影响,并具有改善早期临床结局的趋势,适合于不孕症这一弱势群体。

参考文献

- [1] 崔恒,程洪艳,鹿群. 肿瘤生殖学及宫颈癌治疗中生理和生育功能保护问题[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2015, 4(4):429-432.
- [2] LU Q, SHEN H, LI Y, et al. Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate; a retrospective case-control study[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(4):485-491.
- [3] KWAN I, WANG R, PEARCE E, et al. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 15(5): CD004829.
- [4] SINGHAL H, PREMKUMAR P S, CHANDY A, et al. Patient experience with conscious sedation as a method of pain relief for transvaginal oocyte retrieval; a cross sectional study[J]. J Hum Reprod Sci, 2017, 10(2):119-123.
- [5] BLOOR M, PAECH M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation[J]. Anesth Analg, 2013, 116(5):1063-1075.
- [6] HHA J M, BATEMAN B T, RATLIFF J, et al. Chronic opioid use after surgery: implications for perioperative management in the face of the opioid epidemic[J]. Anesth Analg, 2017, 125(5):1733-1740.
- [7] LUDWIG A K, GLAWATZ M, GRIESINGER G, et al. Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of > 1 000 oocyte retrievals[J]. Hum Reprod, 2006, 21:3235-3240.
- [8] NIMMO S M, FOO I T, PATERSON H M. Enhanced recovery after surgery: pain management(下转第 292 页)

E-cadherin 蛋白结合的 β -catenin 从细胞骨架蛋白肌动蛋白附着处游离,在细胞质集聚,激活 Wnt 信号通路,进一步加剧上皮-间质转化现象。在本研究 55 例子宫内膜癌中,GSK-3 β 和 E-cadherin 有 10 例共为阳性,33 例共为阴性,说明它们在子宫内膜癌的发生、发展中有相互协同作用。Wnt/GSK-3 β 信号如何与 E-cadherin 黏附复合物相互作用知之甚少,仍然需要大量的研究进行论证阐释,

综上所述,GSK-3 β 和 E-cadherin 的低表达,可能相互促进 β -catenin 在细胞质内稳定性并募集入核,一方面与相关蛋白相互作用规避细胞凋亡,另一方面结合 E-cadherin 启动子部位的 E-box,促使 E-cadherin 的功能减弱而触发上皮-间质转化现象,癌细胞逃逸监管四处迁移增殖,导致肿瘤转移、复发。本试验采用 Spearman 等级相关分析,GSK-3 β 和 E-cadherin 表达呈正相关。通过随访观察,采用 Kaplan-meier 分析,发现子宫内膜癌 GSK-3 β 和 E-cadherin 阳性表达患者临床预后较好而阴性表达者较差,两者在子宫内膜癌的发生、发展中可能起着既独立又协同的作用。通过手术对标本进行联合检测,有利于临床医生对肿瘤的生物学特性准确判断、指导治疗和预后评估。

参考文献

- [1] BURKE W M, ORR J. Endometrial cancer; a review and current management strategies; part I [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2): 385-392.
- [2] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [5] DUZYJ C M, BUHIMSCHI I A, MOTAWEA H, et al. The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin [J]. *Placenta*, 2015, 36(6): 645-651.
- [6] YAN D, AVTANSKI D, SAXENA N K, et al. Leptin-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells requires β -catenin activation via Akt/GSK3- and MTal/Wnt1 protein-dependent pathways [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(11): 8598-8612.
- [7] SOKOLOSKY M, CHAPPELL W H, STADELMAN K, et al. Inhibition of GSK-3 β activity can result in drug and hormonal resistance and alter sensitivity to targeted therapy in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(5): 820-833.
- [8] 马竹君, 冯红超, 宋宇峰, 等. GSK-3 β 、E-cadherin、Cytokeratin 在口腔鳞状细胞癌中的表达及意义 [J]. *贵州医药*, 2016, 40(4): 354-357.
- [9] 侯新新, 赵萌, 张贵宇. PPAR7 基因表达对子宫内膜癌细胞迁移、侵袭及增殖能力的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(5): 360-365.
- [10] 胡福清. GSK3 β 调控 EZH2 影响乳腺癌干细胞的机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [11] 吴秋英, 吴小霞. Gsk-3 β 在卵巢浆液性肿瘤中的表达及意义 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(10): 1425-1426.
- [12] CHEN S, HUANG L, SUN K, et al. Enhancer of zeste homolog 2 as an independent prognostic marker for cancer; a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e125480.
- [13] 陶丽, 盛晓波, 刘玉萍, 等. GSK-3 β 活性调节与肿瘤治疗 [J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(6): 741-744.
- [14] 梁爽爽. 子宫内膜癌组织中 GSK-3 β 、WISP-1 和 Caspase-3 的表达研究 [D]. 广州: 广州医学院, 2012.

(收稿日期: 2018-07-30 修回日期: 2018-09-13)

(上接第 287 页)

- [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116: 583-591.
- [9] TEWARI S, BHADORIA P, WADHAWAN S, et al. Entropy vs standard clinical monitoring using total intravenous anesthesia during transvaginal oocyte retrieval in patients for in vitro fertilization [J]. *J Clin Anesth*, 2016, 34: 105-112.
- [10] KAILASAM C H L, RYDER I, BHAKRI I, et al. Safety and effectiveness of diclofenac sodium in assisted reproduction treatment; a randomized prospective double-blind study [J]. *Reprod Biomed Online*, 2008, 16(5): 724-729.
- [11] 孙晓晨, 马晓冉, 鞠辉, 等. 氟比洛芬酯用于大鼠肠道术后镇痛与肠道安全性的研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(9): 656-661.
- [12] WANG K, LUO J, ZHENG L, et al. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Anesth*, 2017, 31(6): 852-860.

(收稿日期: 2018-08-10 修回日期: 2018-09-23)