

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.014

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240102.1601.018\(2024-01-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240102.1601.018(2024-01-03))

氟比洛芬酯对根治性胃切除患者围手术期 体温及寒颤的影响*

王 杰,刘 辉,汪志勇,张民皓,鲁 振,谢辉兰[△]

(江苏省肿瘤医院/江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院麻醉科,南京 210009)

[摘要] **目的** 探讨氟比洛芬酯对行根治性胃切除术的患者围手术期体温及寒颤发生的影响。**方法** 选取 2022 年 1—8 月择期行根治性胃切除术并术后进入苏醒室的 120 例患者作为研究对象,美国麻醉医师协会(ASA)分级 II~III 级。采用随机数字表法将患者分为氟比洛芬酯组(F 组)和对照组(C 组),每组 60 例。F 组在麻醉诱导后静脉输注氟比洛芬酯 100 mg(10 mL),C 组在麻醉诱导后静脉输注 10 mL 生理盐水。收集患者一般资料,记录患者手术前(T_0)、入恢复室(T_1)、出恢复室(T_2)时的血压、心率、平均动脉压及耳膜温度,评估入恢复室后出现的寒颤次数、强度分级及持续时间。记录两组患者拔管后 10 min(T_3)、30 min(T_4)VAS 评分及恶心、呕吐等不良反应。**结果** 与 T_0 相比, T_1 、 T_2 时间点两组患者耳膜温度明显降低($P<0.05$), T_1 、 T_2 时间点两组耳膜温度无明显差异($P>0.05$),入恢复室期间 F 组患者较 C 组患者寒颤发生率明显降低且强度较轻($P<0.05$),但寒颤发生持续时间差异无统计学意义($P>0.05$)。F 组 T_3 、 T_4 时间点 VAS 评分明显低于 C 组($P<0.05$),两组术后恶心呕吐发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 氟比洛芬酯可以改善根治性胃切除术患者术后疼痛及寒颤的发生,但并不影响围手术期低体温的发生。

[关键词] 氟比洛芬酯;低体温;寒颤;围手术期

[中图分类号] R656.61

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)08-1194-04

Effect of flurbiprofen axetil on perioperative body temperature and shivering in patients undergoing radical gastrectomy*

WANG Jie, LIU Hui, WANG Zhiyong, ZHANG Minghao, LU Zhen, XIE Huilan[△]

(Department of Anesthesiology, Jiangsu Provincial Tumor Hospital/Jiangsu Provincial Research Institute of Tumor Prevention and Treatment/Affiliated Tumor Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of flurbiprofen axetil on perioperative body temperature and shivering in the patients undergoing radical gastrectomy. **Methods** A total of 120 patients with ASA grade II or III who underwent radical gastrectomy and entered the recovery room after operation from January to August 2022 were selected. The patients were divided into the flurbiprofen axetil group (F group) and control group (C group) by the random number table method, 60 cases in each group. The group F was intravenously infused by flurbiprofen axetil 100 mg (10 mL) after anesthesia induction, and the group C was intravenously infused after anesthesia induction. The general data of the patients were collected. The blood pressure, heart rate, mean arterial pressure and eardrum temperature of the patients were records before operation (T_0), entering the recovery room (T_1) and leaving the recovery room (T_2). The number, intensity grade and duration of chills after entering the recovery room were evaluated. The VAS scores and adverse reactions such as nausea and vomiting were recorded at 10 min (T_3) and 30 min (T_4) after extubation. **Results** Compared with at T_0 , the eardrum temperature of the two groups at T_1 and T_2 was significantly decreased ($P<0.05$). There was no significant difference in ear temperature at T_1 and T_2 between the two groups ($P>0.05$). Compared with the control group, the incidence of shivering was significantly improved and the intensity was lighter in the F group ($P<0.05$). However, there was no statistically significant difference in the duration of shivering ($P>0.05$). The VAS scores at T_3 and T_4 in the group F were significantly lower than those in the group C ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of postoperative nausea and

* 基金项目:江苏省卫生健康委课题(Z2019023);江苏省麻醉重点实验室开放课题(XZSYSKF2019024)。 [△] 通信作者, E-mail: xiehuilan@163.com。

vomiting between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Flurbiprofen axetil could improve the occurrence of postoperative pain and shivering in the patients with radical gastrectomy, but does not affect the occurrence of perioperative hypothermia.

[Key words] flurbiprofen axetil; hypothermia; shivering; perioperative period

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,外科手术是治疗胃癌的主要方法^[1]。在手术过程中,凉爽的手术环境、腹腔开放及麻醉等多种原因均可引起患者体温出现非控制性的下降。术后寒颤通常是由于机体体温过低而导致,既往相关研究表明术后寒颤的发生率为 40%~65%^[2]。术后寒颤可导致患者氧耗增加、乳酸堆积、苏醒时间延长,影响患者的预后^[3]。因此,降低恶性肿瘤患者术后寒颤的发生,对改善患者预后具有重要作用。

氟比洛芬酯是一种非选择性环氧酶抑制剂,主要用于术后镇痛。有研究表明环氧酶-2(COX-2)抑制剂在体温调节中起到重要作用,但在围手术期应用氟比洛芬酯对患者体温和寒颤的影响报道较少^[4]。因此,本研究通过术中使用时使用氟比洛芬酯,探讨其对行根治性胃切除手术患者的体温和寒颤的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1—8 月本院收治的行根治性胃切除术全身麻醉患者。患者纳入标准:年龄 18~80 岁,美国麻醉医师协会(ASA)分级 II~III 级;手术时间 ≥ 60 min;拟行根治性胃切除手术;术后进入苏醒室;术前体温正常。剔除标准:术前体温异常或服用过调节体温相关药物;伴有汗腺功能异常;术中出血量 ≥ 500 mL;术中需要输血;手术时间 ≥ 4 h,术后无法配合进行 VAS 评分;对非甾体抗炎药或其他药物过敏;肝肾功能异常。采用随机数字表法将患者分为两组:对照组(C 组)和氟比洛芬酯组(F 组)。本研究已取得患者及其家属知情同意和本院伦理委员会批准(2019-010)。

1.2 方法

患者术前禁食、禁饮,入手术室后开放右颈内静脉,监测血压、心率(HR)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)、体温及麻醉深度。麻醉诱导依次静脉给予咪达唑仑 0.1 mg/kg,丙泊酚 1~2 mg/kg,舒芬太尼 0.03 μ g/kg 和罗库溴铵 1 mg/kg 进行诱导,3 min 后行气管插管,插管成功后固定导管行容量控制模式进行机械通气,维持 $P_{ET}CO_2$ 35~45 mmHg。术中静脉输注丙泊酚 4~8 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹,瑞芬太尼 0.15~3 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹,苯磺酸顺阿曲库铵 0.15 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹,右美托咪定 0.2~1.0 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹ 进行维持,F 组麻醉诱导后给予 100 mg 氟比洛芬酯,C 组给予 10 mL 0.9% 生理盐水。根据血流动力学参数及麻醉深度调节术中用药,术中血压低于术前基础值,使用麻黄碱 6 mg 或多巴胺 2 mg。手术方式均为开腹性根治性胃切除术,术

中静脉输注醋酸林格试剂补偿空腹及术中失液量。关腹前均使用常温 0.9% 生理盐水 1 000 mL 进行冲洗,在麻醉期间或麻醉后都没有主动保暖。两组术毕均接静脉自控镇痛(PCIA),镇痛药物为:地佐辛 0.8 mg/kg+托烷司琼 6 mg,用生理盐水配至 100 mL,背景输注速率 2 mL/h,负荷剂量 2 mL,每次追加剂量 1 mL,锁定时间 15 min,镇痛 48 h,维持 VAS 评分 ≤ 4 分,如果 VAS 评分 > 4 分,则给予羟考酮 50 mg。手术结束后转入 PACU 继续观察,恢复室温度维持在 22~24 $^{\circ}C$,房间湿度保持在 60%左右。每例患者拔管后都通过面罩给氧,覆盖相同厚度的被子。如果出现术后寒颤进行寒颤强度分级,0 级为无寒颤;1 级为轻度寒颤,仅局限于颈部和(或)胸部轻度抽搐或心电图干扰;2 级为多个肌群可见肌肉活动;3 级为全身寒颤反应^[5]。当寒颤强度 ≥ 2 级时,静脉给予曲马多 100 mg,并观察 30 min。当患者 Steward 清醒评分 > 4 分,生命体征平稳时送回病房。

1.3 观察指标

采用自行设计的“根治性胃切除术患者术后寒颤资料收集表”进行资料收集。记录患者一般资料和手术前基本参数;记录患者手术前(T_0)、入恢复室(T_1)、出恢复室(T_2)时的血压、心率、耳膜温度,记录在恢复室期间发生寒颤的患者例数及寒颤强度、持续时间。记录拔管后 30 min 及 1 h VAS 评分及恶心呕吐等不良反应的发生情况。

1.4 样本估算

应用 PASS11.0 软件,以 $\alpha = 0.05$ 为统计意义水准,检验效能($1 - \beta$)为 80%,根据文献报道术后寒颤的发生率为 40%~65%,预计 C 组术后寒颤发生率为 50%,而 F 组术后寒颤发生率降至 20%,计算出每组至少需要 39 例患者。在本研究中,每组招募 60 例患者,以防出现剔除病例。

1.5 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,偏态分布计量资料以 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究初始共纳入 120 例患者,C 组因术后直接转入 ICU 剔除 3 例,手术时间过长剔除 2 例,术后无法配合 VAS 评分 3 例,共 52 例患者入组。F 组因手术时间过长剔除 3 例,共纳入 57 例患者。两组患者

年龄、性别、体重等一般资料差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	F 组(n=57)	C 组(n=52)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	64.0±8.3	61.0±9.8	1.711	0.090
性别(男/女,n/n)	38/19	31/21	0.582	0.446
ASA 分级(Ⅱ/Ⅲ,n/n)	36/21	28/24	0.973	0.324
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.5±2.2	24.3±2.2	0.618	0.538
舒芬太尼($\bar{x}\pm s$, μg)	40.8±6.2	41.0±5.8	0.150	0.881
瑞芬太尼($\bar{x}\pm s$, μg)	1 029.0±199.5	1 007.0±209.5	0.558	0.578
麻醉时间($\bar{x}\pm s$,min)	184.8±45.7	181.2±37.5	0.444	0.658
手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	159.5±42.7	151.9±37.9	0.989	0.325
拔管时间($\bar{x}\pm s$,min)	17.2±6.2	17.9±7.7	0.518	0.605

2.2 两组患者不同时间点平均动脉压(MAP)和 HR 比较

两组患者不同时间点的 MAP、HR 差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2、3。F 组有 12 例(21.1%)使用多巴胺或去氧肾上腺素,C 组有 13 例(25.0%)使用多巴胺或去氧肾上腺素。

表 2 两组患者不同时间点 MAP 比较($\bar{x}\pm s$,mmHg)

组别	n	T ₀	T ₁	T ₂
F 组	57	78.4±12.7	84.4±10.6	85.4±12.6
C 组	52	79.2±10.1	82.8±12.2	84.1±13.3
t		0.346	0.746	0.513
P		0.730	0.457	0.609

表 3 两组患者不同时间点 HR 比较($\bar{x}\pm s$,次/min)

组别	n	T ₀	T ₁	T ₂
F 组	57	73.5±10.8	75.4±9.7	76.2±9.7
C 组	52	72.3±11.7	73.8±10.6	74.2±10.1
t		0.573	0.829	1.067
P		0.568	0.409	0.289

2.3 两组患者不同时间点耳膜温度比较

与 T₀ 相比,T₁、T₂ 时两组耳膜温度明显降低($P<0.05$),T₀、T₁、T₂ 时间点两组耳膜温度比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者不同时间点耳膜温度比较($\bar{x}\pm s$, $^{\circ}\text{C}$)

组别	n	T ₀	T ₁	T ₂	F	P
F 组	57	36.4±0.3	35.7±0.7	35.7±0.7	28.090	<0.001
C 组	52	36.3±0.4	35.8±0.6	35.9±0.5	12.471	<0.001
t		1.639	0.976	1.698		
P		0.104	0.331	0.065		

2.4 两组患者寒颤的发生例数及强度、持续时间比较

入恢复室后 F 组患者 10 例(19.2%)和 C 组 23 例(40.4%)观察到术后寒颤。C 组总寒颤发生率明显高于 F 组($P<0.05$),14.8%(16/109)的患者经历 2 级和 3 级寒颤,C 组 1、2、3 级寒颤发生的患者数量明显高于 F 组($P<0.05$),且 F 组仅出现 1 例 3 级寒颤,两组患者寒颤发生持续时间比较无差异,见表 5。

表 5 两组患者寒颤的发生例数及强度、持续时间比较

项目	F 组	C 组	χ^2/t	P
发生寒颤(n)	10	23	9.174	0.003
寒颤分级(0/1/2/3,n/n/n/n)	47/6/3/1	29/11/8/4	9.597	0.022
寒颤持续时间($\bar{x}\pm s$,min)	11.8±4.1	12.4±4.0	0.398	0.694

2.5 两组患者术后不良反应比较

T₃、T₄ 时间点 C 组 VAS 评分均高于 F 组,两组患者术后恶心、呕吐等不良反应差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 6 两组患者术后不良反应比较($\bar{x}\pm s$)

项目	时间点	F 组(n=57)	C 组(n=52)	χ^2/t	P
VAS 评分	T ₃	2.1±0.8	2.8±1.2	3.185	0.002
	T ₄	2.1±0.7	2.6±1.1	2.843	0.005
恶心		1	3	1.242	0.266
呕吐		0	0		1.000

3 讨论

围手术期出现术中体温过低是术后寒颤的主要危险因素,但体温正常的患者也会发生寒颤^[6-7]。本研究结果表明两组患者不同时间点体温差异无统计学意义,但入 PACU 后体温明显低于术前。目前影响术后寒颤发生的危险因素有很多,例如麻醉导致的交感神经活动降低、肾上腺功能抑制、挥发性麻醉药物的使用、手术中热原物质的释放、术中失血及手术时间过长、术后疼痛或阿片类药物戒断等^[2,8]。

本研究中行根治性胃切除术患者围手术期寒颤的发生率为 30.3%,与相关报道发生率相似,给患者术后快速康复带来一定风险^[9]。有研究表明在麻醉诱导后给予 40 mg 帕瑞昔布钠不仅有效降低了术后寒颤的发生,还可改善患者术后疼痛^[10]。一项回顾性研究表明在 141 例妇科开腹手术结束前给予氟比洛芬酯 50 mg,术后寒颤发生率为 6.5%,明显低于对照组(21.3%),多因素 logistic 回归分析表明,手术结束前给予氟比洛芬酯 50 mg 与降低术后寒颤发生独立相关^[11]。本研究中麻醉诱导后给予氟比洛芬酯 100 mg,发现术后寒颤发生率明显低于对照组,且不增加术后不良反应。

氟比洛芬酯降低术后寒颤的确切机制尚不明确。在围手术期,手术、疼痛等应激可产生多种细胞因子诱导 COX-2 的表达,COX-2 在由花生四烯酸合成 PGE2 的过程中起着重要作用^[12]。而 COX-2/PGE2 通路在温度调节通路中起着关键作用^[13]。PENG 等^[14]报道 COX-2 抑制剂在围手术期通过下调

COX-2/PGE2 通路抑制海马 COX-2 表达和 PGE2 合成。因此作者认为氟比洛芬酯对术后寒颤的影响可能是通过抑制下丘脑水平的 COX-2 表达和 PGE2 合成,在下丘脑水平抑制体温调节中心,降低寒颤的发生。SHEN 等^[10]研究发现 COX-2 抑制剂帕瑞昔布钠并未影响术中体温降低。本研究也表明氟比洛芬酯并未明显影响术中体温降低,提示有可能是通过中枢机制抑制体温调节反应。

有研究报道术后疼痛会使非体温调节性寒颤发生。如舒芬太尼已被证明可以通过 μ 受体防止术后寒颤发生^[15]。而氟比洛芬酯通过抑制 COX-2 表达和 PGE2 合成来产生镇痛作用,已被推荐用于术后镇痛^[16]。在本研究中,在麻醉恢复期间,氟比洛芬酯的疼痛评分显著降低。氟比洛芬酯的抗寒颤作用可能是由于有效地抑制术后疼痛。

氟比洛芬酯是一种安全且快速有效的药物,但禁用于高血压或心血管疾病高危患者。在本研究中,未观察到氟比洛芬酯对血流动力学的影响,同时在全身麻醉后恢复时间也未发生任何不良反应。

本研究仍存在一定局限性,首先为单临床中心研究,样本来源较单一;其次并未评估不同剂量或不同时间点给予氟比洛芬酯的效果,所有患者于麻醉诱导后给予 100 mg 氟比洛芬酯,其他剂量或时间点是否对术后寒颤发生有影响有待于进一步研究。

参考文献

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [2] LOPEZ M B. Postanaesthetic shivering-from pathophysiology to prevention[J]. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 2018, 25(1): 73-81.
- [3] KANG P, PARK S K, YOO S, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions to prevent shivering after surgery: a network meta-analysis [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2019, 85(1): 60-70.
- [4] ZHU Y, ZHOU C, YANG Y, et al. Efficacy of parecoxib sodium on postoperative shivering: meta-analysis of clinical trials [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(1): 3-10.
- [5] BICER C, ESMAOGLU A, AKIN A, et al. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23(2): 149-153.
- [6] YOO J H, OK S Y, KIM S H, et al. Efficacy of active forced air warming during induction of anesthesia to prevent inadvertent perioperative hypothermia in intraoperative warming patients [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(12): e25235.
- [7] CHOI K E, PARK B, MOHEET A M, et al. Systematic quality assessment of published antishivering protocols [J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(5): 1539-1546.
- [8] ANNETTA M G. Postoperative shivering: prevention or treatment? [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2022, 88(6): 425-427.
- [9] CAO C, LV M, WEI C, et al. Comparison of dexmedetomidine and meperidine for the prevention of shivering following coronary artery bypass graft: study protocol of a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(2): e053865.
- [10] SHEN H, CHEN Y, LU K Z, et al. Parecoxib for the prevention of shivering after general anesthesia [J]. *J Surg Res*, 2015, 197(1): 139-144.
- [11] ATSUSHI K. Efficacy of flurbiprofen axetil for preventing postanesthetic shivering in patients undergoing gynecologic laparotomy surgeries [J]. *JA Clin Rep*, 2020, 6(1): 96.
- [12] ZHANG Y, YU J, YANG F, et al. Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and prostaglandin E2 levels in women undergoing surgery for uterine leiomyomas [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4): 300060520918420.
- [13] MORRISON S F, NAKAMURA K. Central mechanisms for thermoregulation [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 285-308.
- [14] PENG M, WANG Y L, WANG F F, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib inhibits surgery-induced proinflammatory cytokine expression in the hippocampus in aged rats [J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1): e1-8.
- [15] HOSHIJIMA H, TAKEUCHI R, KURATANI N, et al. Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis [J]. *J Clin Anesth*, 2016, 32: 300-312.
- [16] XIAO X, ZHANG Q, OUYANG Z, et al. Comparison of perioperative flurbiprofen axetil or celecoxib administration for pain management after total-knee arthroplasty: a retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(37): e12391.