

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.01.011

帕瑞昔布钠联合舒芬太尼对髋关节置换术后认知功能及炎性反应的影响*

叶绍兵,代娟,陈强[△]

(陆军军医大学第三附属医院·野战外科研究所麻醉科,重庆 400042)

摘要:目的 探讨帕瑞昔布钠联合舒芬太尼对髋关节置换术患者术后认知功能及炎性反应的影响。方法 选取医院2016年5月至2018年2月收治的患者131例,随机分为对照组(65例)和观察组(66例)。两组患者均完成术前准备,观察组患者在手术切皮前0.5 h用0.9%氯化钠注射液将注射用帕瑞昔布钠40.0 mg稀释至5.0 mL后肌肉注射,8 h后再次静脉注射20.0 mg,对照组患者于手术切皮前0.5 h用0.9%氯化钠注射液将舒芬太尼20 mg稀释至5.0 mL后肌肉注射。术后均立即予以静脉自控镇痛。结果 术后,两组患者各时间点白细胞介素6(IL-6)、术后12 h肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均低于对照组($P < 0.05$);术后12 h肾上腺素水平及6 h和12 h皮质醇水平均高于对照组($P < 0.05$);观察组术后第1天、第3天,简易智力状态检查量表(MMSE)认知功能评分高于对照组,而认知功能障碍发生率低于对照组($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率比较无明显差异($\chi^2 = 0.001, P > 0.05$)。结论 帕瑞昔布钠联合舒芬太尼能有效减轻髋关节置换术后患者的体内炎性反应,降低肾上腺素及皮质醇水平,改善患者术后认知功能及预后,安全性较高。

关键词:帕瑞昔布钠;舒芬太尼;髋关节置换术;术后认知功能;炎性反应

中图分类号:R969.4;R971⁺.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)01-0045-03

Effect of Parecoxib Sodium Combined with Sufentanil on Cognitive Function and Inflammatory Reaction in Patients Undergoing Hip Replacement

YE Shaobing, DAI Juan, CHEN Qiang

(Department of Anesthesia, The Third Affiliated Hospital of Army Medical University, Field Surgery Research Institute, Chongqing, China 400042)

Abstract: Objective To investigate the effect of parecoxib sodium combined with sufentanil on cognitive function and inflammatory reaction in patients undergoing hip replacement. **Methods** Totally 131 patients admitted to our hospital from May 2016 to February 2018 were selected and randomly divided into the control group(65 cases) and the observation group(66 cases). Preoperative preparation was completed in both groups. At 0.5 h before skin incision, the patients in the observation group were injected intramuscularly with 40.0 mg Parecoxib Sodium for Injection, which diluted to 5.0 mL by 0.9% Sodium Chloride Injection, after 8 h, 20.0 mg Parecoxib Sodium for Injection was injected intravenously again. At 0.5 h before skin incision, the patients in the control group were injected intramuscularly with 20.0 mg sufentanil, which diluted to 5.0 mL by 0.9% Sodium Chloride Injection. Patient-controlled intravenous analgesia was given immediately after operation. **Results** After operation, the levels of interleukin-6(IL-6) at different time points and tumor necrosis factor- α (TNF- α) at postoperative 12 h in the observation group were lower than those in the control group($P < 0.05$). The levels of adrenaline at postoperative 12 h and the levels of cortisol at postoperative 6 h and 12 h in the observation group were higher than those in the control group($P < 0.05$). On the postoperative 1st and 3rd day, the cognitive function score of mini-mental state examination(MMSE) in the observation group was higher than that in the control group, while the incidence rate of cognitive dysfunction in the observation group was lower than that in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups($\chi^2 = 0.001, P > 0.05$). **Conclusion** Parecoxib sodium combined with sufentanil can effectively alleviate the inflammatory reaction, reduce the levels of adrenaline and cortisol, improve the cognitive function and prognosis of patients undergoing hip replacement, and it is safe.

Key words: parecoxib sodium; sufentanil; hip replacement; postoperative cognitive function; inflammatory reaction

髋关节置换术多用于老年患者,术后的疼痛、应激反应、认知功能减退及炎性反应是影响患者康复及预后的重要因素,且老年人脏器功能减退,基础疾病较多,术后代谢及免疫功能波动较大^[1],危险因素较多,术后合并疾病的风险较大。临床调查显示,约28.5%的老年患

者在术后出现认知功能障碍(POCD),影响患者的日常生活及社会功能,也严重影响临床预后及疗效^[2]。疼痛可引起机体内源性炎性因子释放,刺激交感神经兴奋,过度应激和炎性反应可诱发和加剧POCD^[3]。舒芬太尼被广泛用于髋关节置换术后的镇痛,但镇痛效果弱,所

*基金项目:重庆市科技计划项目[cstc2016shmszx40034]。

第一作者:叶绍兵,男,大学本科,主治医师,研究方向为临床麻醉,(电子信箱)yhy19880808@yeah.net。

[△]通信作者:陈强,男,博士研究生,副主任医师,研究方向为临床麻醉,(电子信箱)1519464172@qq.com。

需剂量较大,不良反应为明显。帕瑞昔布钠为非甾体抗炎药环氧合酶-2(COX-2)抑制剂,能特异性抑制COX-2,因镇痛效果好、时间持久、不良反应少,常用于术后中重度急性疼痛的治疗^[4]。本研究中探讨了帕瑞昔布钠与舒芬太尼对髋关节置换术患者术后认知功能及炎症反应的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:意识清醒,知晓本研究;无慢性疼痛病史;无合并严重的心脑血管、肝肾等器官组织疾病;无反复呼吸道感染疾病史;家属均签署知情同意书。

排除标准:对研究用药过敏;无法耐受麻醉及手术过程;合并严重的心律失常、心肌缺血等心脏疾病。

病例选择与分组:选取我院2016年5月至2018年2月收治的髋关节置换术患者131例,采用随机数字表法分为观察组(66例)和对照组(65例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	术中出血量 ($\bar{X} \pm s$,mL)	手术时间 ($\bar{X} \pm s$,min)
观察组($n=66$)	40/26	65.27 $\pm$ 4.94	22.60 $\pm$ 3.70	360.40 $\pm$ 121.40	129.40 $\pm$ 33.60
对照组($n=65$)	38/27	64.89 $\pm$ 5.18	23.20 $\pm$ 4.10	358.20 $\pm$ 124.20	132.70 $\pm$ 35.40
χ^2/t 值	0.099	1.144	1.617	0.093	0.505
P 值	0.752	0.255	0.968	0.926	0.615

1.2 方法

两组患者均予常规术前准备,术前禁食禁饮10h并作肠道准备,入手术室后监测血压、心电及血氧饱和度,建立静脉通路,给予咪达唑仑0.04mg/kg、依托咪酯0.3mg/kg,静脉注射,诱导麻醉;意识消失后输注1mg/kg罗库溴铵。行气管插管+机械通气,控制潮气量为6.0~8.0mL/kg,呼吸频率12次/分,呼吸末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)为30.0~35.0mmHg。调节丙泊酚泵入浓度为5.0mg/(kg·h),并予以瑞芬太尼0.15~0.15 μ g/(kg·min)维持麻醉,术毕停用丙泊酚和瑞芬太尼。观察组患者在手术切皮前0.5h使用0.9%氯化钠注射液将注射用帕瑞昔布钠(辉瑞制药有限公司,国

药准字J20080044,规格为每支20mg)40.0mg稀释至5.0mL后肌肉注射,8h后再次静脉注射20.0mg;对照组患者在手术切皮前0.5h使用0.9%氯化钠注射液将舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20054256,规格为每支5mL:250 μ g)20mg稀释至5.0mL肌肉注射。术后,两组患者立即予以静脉自控镇痛(PCA),药物配比为舒芬太尼150 μ g,盐酸曲马多注射液400mg,用0.9%氯化钠注射液共配制成150mL,负荷剂量为5.0mL,背景输注2.0mL/h,PCA量为每次0.5mL,锁定时间15min。术后待患者意识清晰,拔除气管插管,送入苏醒室。

1.3 观察指标

炎症因子:白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,分别于术前及术后1,6,12h时抽取患者静脉血4mL,未经抗凝,1000r/min离心15min后取血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测,仪器为DYNEX酶标仪,试剂盒由加拿大YYES公司生产。

认知功能评分:依据简易智力状态检查量表(MMSE)^[5]进行评定。

应激反应因子:术前及术后1,6,12h抽取患者静脉血4mL,置肝素抗凝管,3000r/min,离心5min,取血浆,采用高效液相色谱仪检测肾上腺素水平。术前及术后1,6,12h抽取静脉血4mL,37℃孵育制成血清,采用ACCESS全自动化学发光酶免分析仪(贝克曼公司)测定血浆皮质醇水平。

安全性:记录患者治疗期间的不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件处理。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,符合正态性、方差齐性时行 t 检验,不符合正态分布时行Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。治疗期间,观察组出现3例胃肠道症状、1例水电解质紊乱、2例头痛及1例头晕,不良反应发生率为10.61%(7/66);对照组出现3例胃肠道症状、2例水电解质紊乱,头痛和头晕各1例,不良反应发生率为10.77%(7/65)。两组患者不良反应发生率相当($\chi^2 = 0.001$, $P > 0.05$)。

表2 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$,pg/mL)

组别	IL-6				TNF- α			
	术前	术后1h	术后6h	术后12h	术前	术后1h	术后6h	术后12h
观察组($n=66$)	4.93 $\pm$ 2.55	13.45 $\pm$ 4.65*	84.53 $\pm$ 27.73*	62.47 $\pm$ 19.35*	4.02 $\pm$ 1.53	4.13 $\pm$ 1.40	4.79 $\pm$ 1.65*	4.64 $\pm$ 1.95*
对照组($n=65$)	4.85 $\pm$ 2.97	16.63 $\pm$ 5.84*	104.35 $\pm$ 29.20*	83.92 $\pm$ 22.04*	3.85 $\pm$ 1.47	3.94 $\pm$ 1.05	5.38 $\pm$ 2.24*	5.96 $\pm$ 1.87*
t 值	0.444	2.497	3.831	4.141	2.168	1.156	1.475	2.810
P 值	0.658	0.014	<0.001	<0.001	0.061	0.251	0.144	0.006

注:与本组术前比较,* $P < 0.05$ 。下表同。

表3 两组患者肾上腺素及皮质醇水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	肾上腺素(pg/mL)				皮质醇(ng/mL)			
	术前	术后1h	术后6h	术后12h	术前	术后1h	术后6h	术后12h
观察组($n=66$)	47.65 ± 14.63	54.48 ± 16.91*	54.87 ± 11.83*	66.31 ± 17.53*	70.63 ± 18.28	110.89 ± 42.82*	208.41 ± 62.25*	143.67 ± 39.86*
对照组($n=65$)	48.16 ± 15.75	54.47 ± 17.69*	57.31 ± 12.39*	78.57 ± 16.98*	75.08 ± 20.54	126.84 ± 36.62*	244.92 ± 73.40*	182.57 ± 75.79*
t 值	0.483	0.281	0.710	3.898	0.719	2.059	2.786	3.267
P 值	0.630	0.779	0.479	<0.001	0.474	0.042	0.007	0.002

表4 两组患者认知功能评分及认知功能障碍发生情况比较

组别	认知功能评分($\bar{X} \pm s$,分)				POCD [例(%)]
	术前	术后第1天	术后第3天	术后第7天	
观察组($n=66$)	29.02 ± 1.57	25.83 ± 1.42*	27.71 ± 1.21*	28.39 ± 1.46	6(9.09)
对照组($n=65$)	28.86 ± 1.43	24.26 ± 1.35*	25.65 ± 1.44*	28.43 ± 1.27	18(27.69)
t/χ^2 值	0.455	5.992	6.369	1.796	7.572
P 值	0.651	<0.001	<0.001	0.759	0.006

3 讨论

对髋关节置换术老年患者日常生活及社会功能影响较大的是炎症反应及认知功能障碍^[6]。围术期非特异性炎症反应因子能通过血液进入神经系统,结合神经递质受体,活化胶质细胞,从而介导中枢神经炎症,引起神经退行性病变^[7]。同时,中枢神经系统炎症反应严重损伤机体学习记忆功能,严重者可造成不可逆的认知功能损害^[8]。

髋关节置换术后患者全身炎症反应是通过活化某些类固醇激素或生长因子而激活转录因子,进而形成并释放趋化因子、细胞因子等炎症介质^[9]。帕瑞昔布钠联合舒芬太尼能明显抑制细胞促炎因子释放,抑制单核细胞与巨噬细胞的活化,增加抗炎因子,减轻患者全身炎症反应^[10]。帕瑞昔布钠是伐地昔布的无活性前体药物,注射后在短时间内被肝脏水解为伐地昔布和丙酸^[11]。舒芬太尼易通过血脑屏障,主要作用于大脑皮层、外周神经及脊髓背角内的 μ 阿片受体,镇痛强度大,在肝内生物转化为N-去羟基和O-去甲基的代谢物,经肾脏排出。舒芬太尼能抑制患者的术后应激反应,其作用机制主要通过抑制儿茶酚胺及皮质醇在肾上腺髓质的分泌,从而减少机体吸收入血,缓解症状。

本研究结果显示,术后1,6,12h,观察组患者IL-6和术后12h TNF- α 水平均显著低于对照组($P < 0.05$),可能与帕瑞昔布抑制中枢神经系统及单核/巨噬细胞活化及增殖,发挥抗炎功效有关。同时,观察组患者术后12h肾上腺素及6,12h皮质醇水平优于对照组($P < 0.05$),这可能是帕瑞昔布通过控制肾上腺素、皮质醇水平,抑制机体的炎症反应。观察组患者术后第1天及第3天认知功能评分明显优于对照组,且POCD发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。原因可能是帕瑞昔布钠通过减少氧自由基与前列腺素类物质生成量,保护认知功能,改善预后。

综上所述,帕瑞昔布钠联合舒芬太尼能减轻髋关节

置换术后患者体内炎症反应,降低肾上腺素及皮质醇水平,改善患者术后认知功能,且不良反应较少,安全性较高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 肖莉,陈靖,汪润,等.帕瑞昔布对骨关节病髋关节置换术患者术后炎症细胞因子及认知功能的影响[J].中国地方病防治杂志,2017,12(5):538-540.
- [2] 喻红彪,李刚,陈玲.帕瑞昔布钠联合舒芬太尼镇痛对食管癌根治术患者镇痛效果及炎症反应的影响[J].广东医学,2013,34(24):3784-3786.
- [3] WU Z, ZHANG M, ZHANG Z, et al. Ratio of β -amyloid protein (A β) and Tau predicts the postoperative cognitive dysfunction on patients undergoing total hip/knee replacement surgery[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 878-884.
- [4] TZIMAS P, ANDRITSOS E, ARNAOUTOGLU E, et al. Short-term postoperative cognitive function of elderly patients undergoing first versus repeated exposure to general anesthesia[J]. Middle East J Anaesthesiol, 2016, 23(5): 535-542.
- [5] 郭晓丽,蒋敏,李海波,等.不同麻醉方法对老年患者髋关节置换术术后认知功能障碍的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(26):5106-5108.
- [6] 高海燕,刘功俭,陈秀侠,等.术前使用帕瑞昔布钠对神经外科手术术后镇痛及凝血功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2017,33(4):360-363.
- [7] 史晓燕.帕瑞昔布钠联合地佐辛超前镇痛对开胸手术患者术后舒芬太尼静脉自控镇痛效果的观察[J].中国药物与临床,2013,13(1):95-97.
- [8] 何秀莉,苏鸿莉.帕瑞昔布钠复合小剂量舒芬太尼用于老年股骨头置换术患者的镇痛[J].陕西医学杂志,2015,23(10):1411-1412.
- [9] 李之明,高云飞,庞小林,等.帕瑞昔布钠复合舒芬太尼术后镇痛对肺叶切除术患者呼吸功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2013,29(4):368-370.
- [10] ZHOU C, ZHU Y, LIU Z, et al. Effects of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia: a meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2016, 44(6): 1182-1190.
- [11] LI J, ZHOU J, WAN Y, et al. Association Between ABO Blood Type and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Unilateral Total Hip Arthroplasty Surgery in China[J]. Med Sci Monit, 2017, 23(11): 2584-2589.

(收稿日期:2018-06-04)