

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.09.017

腹腔镜胆囊切除术后羟考酮联合帕瑞昔布钠镇痛效果评价*

翟鑫鼎, 齐 丽, 刘 然, 王立君

(首都医科大学密云教学医院麻醉科, 北京 101500)

摘要:目的 探讨羟考酮联合帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除术后镇痛效果及炎症反应、应激反应的影响。方法 选取医院2015年4月至2018年3月收治的行腹腔镜胆囊切除术患者97例,根据随机数字表法分为对照组(48例)和研究组(49例)。对照组患者给予帕瑞昔布钠联合吗啡治疗,研究组患者给予羟考酮联合帕瑞昔布钠治疗。结果 两组患者术后1 d(T_1)、术后2 d(T_2)的视觉模拟评分(VAS)均较术后即刻(T_0)明显降低,且研究组显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者 T_1 、 T_2 时白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均较 T_0 时升高,且研究组显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者 T_1 、 T_2 时去甲肾上腺素(NE)、胰岛素(INS)、皮质醇(Cor)均较 T_0 时升高,且研究组显著低于对照组($P < 0.05$);研究组不良反应发生率为10.20%(5/49),显著低于对照组的31.25%(15/48, $P < 0.05$)。结论 羟考酮联合帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除术后镇痛效果更佳,可显著降低炎症因子水平,减轻应激反应,同时安全性较好。

关键词:羟考酮;帕瑞昔布钠;腹腔镜胆囊切除术;镇痛效果;炎症反应;应激反应

中图分类号:R969.4;R971+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)09-0059-03

Effect of Oxycodone Combined with Parecoxib Sodium on Analgesia After Laparoscopic Cholecystectomy

ZHAI Xinding, QI Li, LIU Ran, WANG Lijun

(Department of Anesthesiology, Miyun Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing, China 101500)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of oxycodone combined with parecoxib sodium on analgesia, inflammatory response and stress response after laparoscopic cholecystectomy. **Methods** Totally 97 patients underwent laparoscopic cholecystectomy admitted to our hospital from April 2015 to March 2018 were selected and divided into the control group(48 cases) and the study group(49 cases) according to the random number table method. The patients in the control group were treated with parecoxib sodium combined with morphine, while the patients in the study group were treated with oxycodone combined with parecoxib sodium. **Results** 1 day(T_1) and 2 days(T_2) after operation, the scores of visual analogue scale(VAS) in the two groups were significantly lower than those at immediately after operation(T_0), and those in the study group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The levels of interleukin-6(IL-6), C-reactive protein(CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the two groups at T_1 and T_2 were higher than those at T_0 , the levels in the study group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The levels of norepinephrine(NE), insulin(INS) and cortisol(Cor) in the two groups at T_1 and T_2 were higher than those at T_0 , the levels in the study group were lower than those in the control group($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the study group was 10.20%(5/49), which was significantly lower than 31.25%(15/48) in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Oxycodone combined with parecoxib sodium has good analgesic effect and safety after laparoscopic cholecystectomy, it can significantly reduce the levels of inflammatory factors and stress response.

Key words: oxycodone; parecoxib sodium; laparoscopic cholecystectomy; analgesic effect; inflammatory response; stress response

尽管腹腔镜胆囊切除术可明显减轻疼痛,但仍属创伤性手术,不可避免地会引起患者术后疼痛、机体应激反应,引发各种并发症,严重影响预后^[1]。帕瑞昔布钠为昔布类镇痛药,可缓解患者的主观疼痛感受,其单药镇痛作用有一定局限性^[2],多药合用可明显提高镇痛效果。羟考酮为 μ 及 κ 双重受体激动阿片类药物,效能与吗啡接近^[3]。本研究中探讨了羟考酮联合帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除术后镇痛效果及炎症反应、应激反应的

影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[4]:符合腹腔镜胆囊切除术指征,根据美国麻醉医师协会(ASA)分级为I~II级;良性胆囊病变;既往无腹部手术史;手术均由同一组医师执行;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

*基金项目:首都卫生发展科研专项资助项目[首发2016-3-7024]。

第一作者:翟鑫鼎,男,大学本科,主治医师,研究方向为临床麻醉学,(电子信箱)csq863268@126.com。

排除标准:伴有血液或消化系统疾病;对本研究拟用药物存在禁忌;合并全身感染性疾病、自身免疫性疾病;伴有心、肝、肾等脏器功能严重障碍;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取我院2015年4月至2018年3月收治的行腹腔镜胆囊切除术患者97例,根据随机数字表法分为对照组(48例)和研究组(49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	年龄	体质量指数	疾病类型(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	胆囊息肉	胆囊腺肌症	胆囊结石
对照组($n=48$)	26/22	42.96 $\pm$ 3.54	22.13 $\pm$ 0.93	17	18	13
研究组($n=49$)	30/19	43.12 $\pm$ 3.62	22.21 $\pm$ 0.85	16	19	14
χ^2/t 值	0.495	0.220	0.498	0.083		
P 值	0.482	0.826	0.620	0.774		

1.2 方法

两组患者行腹腔镜胆囊切除术时均行同样的麻醉方法。对照组患者术后给予硫酸吗啡注射液(青海制药有限公司,国药准字H20010315,批号为20150701,规格为每支1 mL:10 mg)0.06 mg/kg联合注射用帕瑞昔布钠(Pfizer Ltd.,进口注册证号J20130043,批号为20171121,规格为每支20 mg)10 mg镇痛。研究组患者术后给予盐酸羟考酮注射液(Napp Pharmaceuticals Limited,进口药品注册证号H20170224,批号为20180108,规格为每支1 mL:10 mg)0.6 mg/kg联合注射用帕瑞昔布钠10 mg镇痛。均用0.9%氯化钠注射液配制成100 mL入泵,术后48 h给予患者自控镇痛。

1.3 观察指标

镇痛效果:术后即刻(T_0)、术后1 d(T_1)、术后2 d(T_2)采用视觉模拟评分(VAS)法^[5]评价。以0~10分

表示,0分为无痛,10分为剧烈疼痛,分数越高疼痛感越强。

炎症反应、应激反应指标:分别于 T_0 、 T_1 、 T_2 时间点采集患者静脉血各3 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血清,置-30℃冰箱中保存,待测。采用酶联免疫吸附法检测患者血清白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、去甲肾上腺素(NE)水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。采用免疫发光法检测胰岛素(INS)水平,采用放射免疫沉淀法检测皮质醇(Cor)水平,试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。操作均严格按试剂盒说明进行。

安全性评价:观察患者治疗期间的不良反应发生情况,包括上腹部不适感、恶心、呕吐、皮肤瘙痒等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验标准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术具有手术创伤小、恢复迅速、视野清晰等特点,但术中由于内脏牵拉、二氧化碳气腹气体残留、组织缺血等易导致应激反应,表现为机体术后

表2 两组患者不同时间点VAS评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	T_0	T_1	T_2
对照组($n=48$)	3.96 $\pm$ 0.54	3.32 $\pm$ 0.73*	2.82 $\pm$ 0.44*
研究组($n=49$)	4.02 $\pm$ 0.62	3.01 $\pm$ 0.61*	2.46 $\pm$ 0.51*
t 值	0.508	2.271	3.328
P 值	0.613	0.025	0.001

注:与本组 T_0 时间点比较,* $P < 0.05$ 。表3、表4同。

表3 两组患者不同时间点炎症因子指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	IL-6(pg/mL)			CRP(mg/L)			TNF- α (pg/mL)		
	T_0	T_1	T_2	T_0	T_1	T_2	T_0	T_1	T_2
对照组($n=48$)	13.12 $\pm$ 1.44	29.62 $\pm$ 3.02*	21.73 $\pm$ 2.83*	0.94 $\pm$ 0.15	4.22 $\pm$ 0.93*	3.42 $\pm$ 0.45*	9.34 $\pm$ 1.52	20.43 $\pm$ 2.25*	15.36 $\pm$ 1.84*
研究组($n=49$)	13.06 $\pm$ 1.51	20.52 $\pm$ 2.24*	14.86 $\pm$ 2.94*	0.92 $\pm$ 0.24	3.16 $\pm$ 0.92*	2.26 $\pm$ 0.51*	9.21 $\pm$ 1.45	13.97 $\pm$ 2.13*	11.26 $\pm$ 1.21*
t 值	0.200	16.879	11.721	0.491	5.643	11.869	0.431	14.524	12.992
P 值	0.842	0.000	0.000	0.625	0.000	0.000	0.667	0.000	0.000

表4 两组患者不同时间点应激反应指标比较($\bar{X} \pm s$,pg/mL)

组别	Cor			INS			NE		
	T_0	T_1	T_2	T_0	T_1	T_2	T_0	T_1	T_2
对照组($n=48$)	0.96 $\pm$ 0.11	1.86 $\pm$ 0.25*	1.42 $\pm$ 0.21*	23.53 $\pm$ 3.21	47.14 $\pm$ 3.97*	40.53 $\pm$ 4.23*	6.68 $\pm$ 0.56	13.32 $\pm$ 2.14*	12.15 $\pm$ 2.31*
研究组($n=49$)	0.94 $\pm$ 0.17	1.42 $\pm$ 0.14*	1.15 $\pm$ 0.16*	23.47 $\pm$ 3.67	32.63 $\pm$ 3.27*	31.13 $\pm$ 3.22*	6.57 $\pm$ 0.44	10.26 $\pm$ 1.21*	9.37 $\pm$ 1.52*
t 值	0.686	10.723	7.132	0.086	19.666	12.331	1.077	8.692	7.016
P 值	0.494	0.000	0.000	0.932	0.000	0.000	0.284	0.000	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	上腹部不适	恶心	呕吐	皮肤瘙痒	合计
对照组($n=48$)	8(16.67)	4(8.33)	2(4.17)	1(2.08)	15(31.25)
研究组($n=49$)	2(4.08)	2(4.08)	1(2.04)	0(0)	5(10.20)*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.562$, $*P=0.010$ 。

急性疼痛、伤口炎性疼痛及早期内脏疼痛等^[6]。术后的各类反应若未及时处理,易对患者生理、心理造成影响,延长住院时间,影响术后康复。帕瑞昔布钠是目前应用较多的长效镇痛药物,水解后可高选择性抑制中枢、外周环氧合酶-2的表达,阻断其导致的疼痛效应^[7]。李青等^[8]的研究表明,右美托咪定联合帕瑞昔布钠可减轻腹腔镜胆囊切除术后急性疼痛,疗效优于单用帕瑞昔布钠。罗思佳等^[9]的研究显示,腹腔镜胆囊切除术期间采用羟考酮联合帕瑞昔布钠镇痛效果佳,可减少不良反应发生率,可提高镇痛作用。阿片类药物是目前临床应用最久的镇痛药物,羟考酮作为阿片类药物,是唯一 μ 和 κ 双重受体激动剂,其中 μ 受体激动剂可阻断伤口带来的急性疼痛,而 κ 受体激动剂可阻断内脏疼痛^[10]。

本研究结果显示,两组患者 T_1 和 T_2 时间点的VAS评分较 T_0 时间点明显降低,且研究组低于对照组。提示相较于单用帕瑞昔布钠镇痛,羟考酮联合帕瑞昔布钠方案镇痛效果更佳。分析其原因,脑内 μ 受体主要分布于痛觉、呼吸等区域, κ 受体在人脊髓后角胶状质及固有层广泛分布,羟考酮作为 μ 和 κ 双重受体激动剂,可同时缓解急性疼痛、内脏疼痛,有效减轻患者术后的疼痛。两组患者 T_1 、 T_2 时间点的IL-6、CRP、TNF- α 水平均较 T_0 时间点升高,且研究组低于对照组。IL-6可促使大量炎症因子合成分泌,引发炎症级联反应;CRP为急性时相反应蛋白,在创伤早期水平急剧升高,且其升高水平与创伤严重程度息息相关;TNF- α 为神经炎症中早期促炎因子,在术后疼痛中扮演着重要角色。羟考酮联合帕瑞昔布钠可明显降低腹腔镜胆囊切除术后患者炎性的水平,被酶水解后可有效抑制中枢、外周环氧合酶-2的表达,并减少炎症反应程度及炎症因子的释放,羟考酮可通过激动或拮抗不同受体发挥其降低炎症因子水平的作用,两药联用,大大提高抗炎效果^[9,11-12]。手术创伤导致的炎症反应亦会引起全身机体应激反应,治疗后,两组患者 T_1 及 T_2 时间点的Cor、INS、NE均较 T_0 时间点升高,且研究组低于对照组。Cor大量分泌导致糖原分解、血糖升高,并刺激INS分泌,故Cor和INS均与应激反应程度息息相关。应激状态下交感神经兴奋性升高,NE水平急剧上升。本研究中上述应激指标均得到明显缓解,表明羟考酮联合帕瑞昔布钠可明显减轻术后应激反应。可能与羟考酮联合帕瑞昔布钠可明显镇痛、抗炎,进而减轻机体应激反应有关。同时,研究组患者不

良反应发生率显著低于对照组,表明羟考酮联合帕瑞昔布钠可明显降低术后不良反应发生率,这主要是由于羟考酮胃肠道蠕动抑制和呼吸抑制均较轻,安全系数高^[13]。

综上所述,腹腔镜胆囊切除术后采用羟考酮联合帕瑞昔布钠镇痛效果确切,可显著减轻患者炎症反应及应激反应,同时可降低不良反应发生率,临床应用价值较高。

参考文献:

- [1] 郭珊娜,段光友,王金韬,等. 舒芬太尼配伍曲马多用于女性腹腔镜胆囊切除术和妇科腹腔镜手术术后自控静脉镇痛效果的比较[J]. 中华外科杂志,2015,53(2):150-154.
- [2] 李建玉,杨秀环,董文芳,等. 右美托咪定对瑞芬太尼持续输注下腹腔镜胆囊切除术患者机械痛觉阈值的影响[J]. 实用医学杂志,2015,31(21):3574-3577.
- [3] HWANG BY, KWON JY, KIM E, et al. Oxycodone vs. fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy[J]. Int J Med Sci, 2014, 11(7):658-662.
- [4] 毕艳,肖庆华,杨丽,等. 帕瑞昔布钠对瑞芬太尼快速通道麻醉行腹腔镜胆囊切除术后苏醒期的影响[J]. 医学综述, 2015, 21(10):1890-1892.
- [5] 祖翠华. 腹腔镜胆囊切除术给予帕瑞昔布钠对患者苏醒期躁动、疼痛及血流动力学的影响[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(9):884-886.
- [6] 侯春光,徐磊. 腹腔镜胆囊切除术后羟考酮联合帕瑞昔布钠的镇痛效果评价及对炎症应激反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(24):3393-3396.
- [7] HUANG JM, LV ZT, ZHANG YN, et al. Efficacy and Safety of Postoperative Pain Relief by Parecoxib Injection after Laparoscopic Surgeries: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Pain Pract, 2018, 18(5):597-610.
- [8] 李青,付群,茆庆洪,等. 右美托咪定复合帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除术后疼痛的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(10):1015-1017.
- [9] 罗思佳,李汉军. 羟考酮联合帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除术后减轻疼痛的作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(10):814-815.
- [10] 胡建,许建峰,刘耿,等. 不同剂量羟考酮术前用药对腹腔镜胆囊切除术后疼痛及炎症细胞因子的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(10):941-944.
- [11] 张进法,刘玉钦,郭超,等. 盐酸羟考酮注射液联合地佐辛对腹腔镜胆囊切除术患者的镇痛效果及安全性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15):1384-1386.
- [12] LIN S, HUA J, XU B, et al. Comparison of bupivacaine and parecoxib for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8):13824-13829.
- [13] 李赞赞. 芬太尼与羟考酮分别复合丙泊酚在宫腔镜手术中的麻醉效果比较[J]. 医学临床研究, 2017, 34(5):903-905.

(收稿日期:2018-08-12)