

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.032

右美托咪定复合帕瑞昔布钠超前镇痛用于老年髋关节置换术临床评价*

易 勇¹, 陈述梅¹, 杨 娟¹, 李 军^{2△}

(1. 四川省达州市渠县人民医院, 四川 达州 635200; 2. 四川省达州市中心医院, 四川 达州 635000)

摘要:目的 探讨右美托咪定复合帕瑞昔布钠超前镇痛用于老年髋关节置换术的临床效果及对患者炎症反应和免疫功能的影响。方法 选取达州市渠县人民医院2017年8月至2019年3月收治的行髋关节置换术患者123例,按随机数字表法分为对照组(61例)和研究组(62例)。两组患者均予帕瑞昔布钠超前镇痛,研究组患者加用右美托咪定,两组患者麻醉诱导及维持方案相同。结果 简易精神状态量表(MMSE)评分方面,与术前1d比较,两组术后1d均明显下降($P < 0.05$)。与术后1d比较,两组术后3、7d均呈升高趋势($P < 0.05$);研究组术后1、3、7d均明显高于对照组($P < 0.05$)。术后1d,两组患者的白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)水平均明显升高,但研究组明显低于对照组($P < 0.05$);CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均明显降低,但研究组明显高于对照组($P < 0.05$)。研究组与对照组不良反应发生率相当(17.74%比13.11%, $P > 0.05$)。结论 帕瑞昔布钠复合右美托咪定超前镇痛用于老年髋关节置换术,可有效减轻患者认知功能、炎症反应、免疫功能的损伤。

关键词:右美托咪定;帕瑞昔布钠;老年;髋关节置换术;炎症反应;免疫功能;认知功能

中图分类号:R969.4;R971+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0110-03

Preemptive Analgesia with Dexmedetomidine Combined with Parecoxib Sodium on Inflammatory Response and Immune Function in Elderly Patients Underwent Hip Replacement

YI Yong¹, CHEN Shumei¹, YANG Juan¹, LI Jun²

(1. Quxian County People's Hospital, Dazhou, Sichuan, China 635200; 2. Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan, China 635000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of dexmedetomidine combined with parecoxib sodium on inflammatory response and immune function in elderly patients underwent hip replacement. **Methods** A total 123 patients who underwent hip replacement in the hospital from August 2017 to March 2019 were selected and divided into the control group ($n=61$) and study group ($n=62$) according to random number table method. The control group was given preemptive analgesia with parecoxib sodium, and the study group was added with dexmedetomidine on the basis of the control group. The anesthesia induction and maintenance protocol for both groups were the same. **Results** Compared with 1 d before surgery, the Simple Mental State Scale (MMSE) score of the two groups showed significant decrease after 1 d ($P < 0.05$); compared with 1 d after surgery, the two groups showed an upward trend at 3 and 7 d after surgery ($P < 0.05$). At 1, 3, and 7 d after surgery, the scores of the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). At 1 d after surgery, the levels of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin 1 β (IL-1 β) were significantly increased in the two groups, but the levels in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly reduced in the two groups, but the levels in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions were similar between the two groups (17.74% vs. 13.11%, $P > 0.05$). **Conclusion** Preemptive analgesia with parecoxib sodium combined with dexmedetomidine in elderly patients undergoing hip replacement can effectively alleviate the effects on cognitive function, inflammatory response and immune function, and does not increase the incidence of adverse reactions.

Key words: dexmedetomidine; parecoxib sodium; elderly; hip replacement; inflammatory response; immune function; cognitive function

髋关节置换术是人工关节置换术的一种^[1],作为有创手术,可刺激机体释放大量炎症介质,引发严重并发症。老年群体由于身体各项机能逐渐下降,常合并多种基础类疾病,免疫功能低下,而手术及麻醉的多重刺激会进一步降低其免疫功能,不利于康复。因此,寻求有效的麻醉方案以减轻机体的炎症应激反应、免疫抑制等已成为临床的研究热点。超前镇痛是指在伤害性刺激作用于身体前采取的系列措施,可用于防止机

体中枢神经系统敏感化,从而缓解或消除术后疼痛^[2]。右美托咪定作为高选择性 α_2 受体激动剂,镇静、镇痛、抗焦虑效果确切^[3]。帕瑞昔布钠是新型非甾体类抗炎药及高选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂,预防性镇痛、术后镇痛的疗效确切^[4]。本研究观察了老年髋关节置换术采用帕瑞昔布钠复合右美托咪定超前镇痛的效果,为临床麻醉方式的选择提供参考。现报道如下。

*基金项目:四川省科技计划项目[17YYJC1979]。

第一作者:易勇,男,大学本科,副主任医师,研究方向为老年麻醉及疼痛诊疗,(电子信箱)277165569@163.com。

△通信作者:李军,男,大学本科,副主任医师,研究方向为围术期镇痛及快速康复外科,(电子信箱)283679196@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合手术指征;美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级;既往无长期阿片类药物滥用史;年龄不小于 60 岁。本研究经医院医学伦理学委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:血液系统疾病,恶性肿瘤,急慢性感染;自身免疫缺陷疾病;对本研究拟用药物存在禁忌证;肝、肾、神经系统功能异常。

病例选择与分组:选取达州市渠县人民医院 2017 年 8 月至 2019 年 3 月收治的行髌关节置换术患者 123 例,按随机数字表法分为对照组(61 例)和研究组(62 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)	ASA 分级(例)		病因(例)				
				I 级	II 级	A	B	C	D	E
对照组	35/26	68.29 $\pm$ 5.31	23.46 $\pm$ 0.92	31	30	16	15	10	7	13
研究组	38/24	68.13 $\pm$ 5.82	23.52 $\pm$ 0.84	35	27	18	16	11	8	9
χ^2/t 值	0.202	0.159	0.378	0.392		0.983				
P 值	0.659	0.874	0.706	0.531		0.912				

注:A 为股骨头缺血性坏死,B 为类风湿性关节炎,C 为股骨颈骨折,D 为股骨头骨性关节炎,E 为其他。

1.2 方法

两组患者均予髌关节置换术,术前 8 h 常规禁食禁饮,入室后常规监测心率、血氧饱和度等,开放静脉通路。并于麻醉诱导前 20 min 静脉注射注射用帕瑞昔布钠(湖南科伦制药有限公司,国药准字 H20173309,规格为每支以帕瑞昔布钠计 20 mg)40 mg;观察组患者加用盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20090248,规格为每支按右美托咪定计 2 mL:200 μ g)0.6 μ g/kg,静脉泵入,维持至手术结束。两组患者给予相同麻醉诱导方案:咪达唑仑注射液(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字 H20031071,规格为每支 5 mL:5 mg)0.1 mg/kg,注射用盐酸瑞芬太尼(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字 H20143315,规格为每支以瑞芬太尼计 2 mg)4 μ g/kg,注射用苯磺顺阿曲库铵(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H20090202,规格为每支以顺阿曲库铵计 5 mg)0.2 mg/kg,丙泊酚乳状注射液(广东嘉博制药有限公司,国药准字 H20143369,规格为每支 50 mL:1 g)2 mg/kg。诱导成功后给予气管插管,连接麻醉机,调整呼吸参数:吸呼比 1:2、潮气量 8~10 mL/kg、呼吸频率 12~18 次/分、呼气末二氧化碳分压维持在 30~40 mmHg。两组患者均给予相同麻醉维持方式:注射用盐酸瑞芬太尼 0.3 μ g/(kg·min)、丙泊酚乳状注射液 5 mg/(kg·h),术毕前

15 min 停止用药。术毕均给予静脉自控镇痛泵:枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20054172,规格为每支以 C₂₂H₃₀N₂O₂S 计 2 mL:100 μ g)2 μ g/kg、注射用盐酸托烷司琼(西南药业股份有限公司,国药准字 H20060470,规格为每支以托烷司琼计 5 mg)10 mg,舒芬太尼首次负荷量为 0.1 μ g/kg,每次追加剂量为 1.0 mL,锁定时间 15 min。

1.3 观察指标

精神状态:于术前 1 d 及术后 1,3,7 d 采用简易精神状态量表(MMSE)^[5]评价认知功能,内容包括计算、记忆、运用、定向、语言、视空间、注意力 7 个维度,满分 30 分,分数越高,其精神状况越好。

炎症因子水平:于术前及术后 1 d 抽取患者肘静脉血 3 mL,以离心半径 10 cm,3 500 r/min 离心 10 min,分离得血清。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司,严格按说明书操作。

免疫功能:采用流式细胞仪,行直接免疫荧光标记术测定 CD₄⁺ 和 CD₈⁺,并计算 CD₄⁺/CD₈⁺。

安全性:记录患者治疗过程中不良反应发生情况。

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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

髌关节置换术多用于老年患者,老年患者的自身调节能力较差,围术期的剧烈疼痛感、紧张焦虑情绪及应

表 2 两组患者 MMSE 评分比较($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
对照组($n=61$)	29.22 $\pm$ 0.41	24.69 $\pm$ 1.63*	26.24 $\pm$ 1.53*	27.35 $\pm$ 0.31**
研究组($n=62$)	29.25 $\pm$ 0.49	26.20 $\pm$ 1.57*	27.73 $\pm$ 1.65*	29.17 $\pm$ 0.38**
t 值	0.368	5.233	5.191	29.079
P 值	0.714	0.000	0.000	0.000

注:与本组术前 1 d 比较,* $P<0.05$;与本组术后 1 d 比较,** $P<0.05$;与本组术后 3 d 比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/L)

组别	IL-6		TNF- α		IL-1 β	
	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d
对照组($n=61$)	46.37 $\pm$ 7.83	63.08 $\pm$ 8.34*	14.27 $\pm$ 2.27	27.37 $\pm$ 2.26*	7.05 $\pm$ 1.78	11.61 $\pm$ 1.42*
研究组($n=62$)	46.13 $\pm$ 6.14	52.27 $\pm$ 7.20*	14.33 $\pm$ 2.15	19.74 $\pm$ 2.54*	7.11 $\pm$ 1.45	8.85 $\pm$ 1.89*
t 值	0.189	7.699	0.151	17.590	0.205	9.145
P 值	0.850	0.000	0.881	0.000	0.838	0.000

注:与本组术前比较,* $P<0.05$ 。表 4 同。

表4 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	术前	术后1d	术前	术后1d	术前	术后1d
对照组(n=61)	35.24±4.61	26.95±4.01 [*]	29.58±4.31	29.84±3.97	1.19±0.23	0.90±0.12 [*]
研究组(n=62)	35.19±5.54	31.34±3.85 [*]	29.32±4.09	30.17±4.91	1.20±0.26	1.04±0.19 [*]
t值	0.054	6.194	0.343	0.409	0.226	5.225
P值	0.957	0.000	0.732	0.683	0.822	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	躁动	寒战	呕吐	合计
对照组(n=61)	3(4.92)	3(4.92)	2(3.28)	8(13.11)
研究组(n=62)	3(4.84)	4(6.45)	4(6.45)	11(17.74) [*]

注:与对照组比较, $\chi^2=0.531$, $^*P=0.472>0.05$ 。

激反应极易引起其他组织器官连续性病变^[6]。近年来,超前镇痛逐渐被骨科大型手术术者接受,该类镇痛模式是指在围术期早期予以镇痛药物,通过阻止中枢神经及外周敏感化而降低机体疼痛度^[7]。帕瑞昔布钠进入人体后在肝中被羧酸酯酶水解为伐地昔布,伐地昔布可通过阻断花生四烯酸合成前列腺素而产生抗炎镇痛作用。由于髋关节置换术患者的疼痛来源机制复杂,如心理因素、神经性、创伤性、炎性疼痛等,单一的镇痛药物效果有限,多药联合镇痛已逐渐成为主流^[8]。多药联合镇痛是采用不同作用机制的镇痛药物,使镇痛药物从不同靶位和不同时相缓解机体疼痛度,发挥更有效的镇痛作用^[9]。

认知功能障碍在老年患者术后十分常见,发生率高达50%^[10]。本研究结果显示,研究组术后1,3,7d的MMSE评分均明显高于对照组,表明复合麻醉超前镇痛可有效保护患者的术后认知功能。分析其原因,帕瑞昔布钠可通过改变花生四烯酸的代谢途径,减少氧自由基、前列腺素类物质的生成,发挥脑保护作用^[11]。而右美托咪定作用于蓝斑核内、脊髓后角 α_2 受体,调节肾上腺素水平,达到抗伤害的效果,同时还可作用于外周及中枢,达到抗交感活性的目的^[12]。白宇光等^[13]认为,右美托咪定发挥脑保护作用的机制在于促进星形胶质细胞对谷氨酸盐的代谢,减弱其神经代谢。手术作为强烈的应激源,可刺激机体IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子水平迅速升高,给机体带来严重的炎性损伤。此外,在手术及麻醉药物影响下,常存在术后免疫功能下降现象。本研究中2种麻醉方式均可对炎性应激、免疫功能产生一定影响,但联合用药超前镇痛的影响相对更轻。分析原因,帕瑞昔布钠作为特异性COX-2抑制剂,可通过抑制COX-2而下调海马部位的炎性因子水平。右美托咪定可通过激活 α_2 肾上腺素能受体,抑制交感兴奋,并激活胆碱能抗炎通路,下调炎性因子水平。本研究中复合麻醉用药,可有效镇痛,抑制伤害性刺激诱发的各种应激反应,通过影响肾上腺素受体介导的信号通路或降低巨噬细胞活性等途径减轻机体免疫抑制^[14]。两

组患者不良反应发生率比较无显著差异,这可能是由于联合用药可减少麻醉剂和阿片类药物的用量及改善术后镇痛效果,进而有效减小不良反应^[15]。

综上所述,帕瑞昔布钠复合右美托咪定超前镇痛用于老年髋关节置换术,可有效减轻患者认知功能、炎性反应、免疫功能的损伤。

参考文献:

- [1] 区广鹏,肖军,郑佐勇,等. 金属大头全髋关节置换术和半髋关节置换术治疗老年人股骨颈骨折的近期疗效比较[J]. 中国老年学杂志,2013,33(14):3292-3293.
- [2] 张瑜,王建林. 不同麻醉方式对老年髋关节置换术患者麻醉效果、镇痛及术后认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(1):167-169.
- [3] 孙可,金梅,杨庆国,等. 罗哌卡因复合右美托咪定髋关节间隙阻滞对预防老年髋关节置换术苏醒期躁动的效果[J]. 实用医学杂志,2016,32(22):3769-3771.
- [4] PENG HM, WANG LC, WANG W, et al. Preemptive Analgesia with Parecoxib in Total Hip Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[J]. Pain Physician, 2018,21(5):483-488.
- [5] 方梅,努尔波拉提·加列力汗,褚海成,等. 右美托咪定对老年患者全髋关节置换术后早期认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2012,28(12):1175-1177.
- [6] 鲜华. 3种剂量舒芬太尼联合地佐辛用于择期髋关节置换术后镇静镇痛效果比较[J]. 中国药业,2018,27(1):53-55.
- [7] 程财清,任何,施镔,等. 帕瑞昔布超前镇痛联合术后硬膜外镇痛应用于髋关节置换术患者的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(11):1518-1522.
- [8] 邓雪峰. 氟比洛芬酯注射液用于老年髋关节置换术患者超前镇痛的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(18):1771-1772.
- [9] 杨懿琳,文婷婷,张永洪,等. 多模式镇痛+超前镇痛对老年髋关节置换患者术后恢复的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(19):2679-2682.
- [10] 徐莹华,梁婧,杨泽勇,等. 老年患者早期术后认知功能障碍与神经特异性烯醇化酶的表达[J]. 中国老年学杂志,2010,30(21):3158-3159.
- [11] 林方华. 帕瑞昔布钠用于人工全膝关节置换术后镇痛24例[J]. 中国药业,2015,24(23):197-198.
- [12] 李丽妍,黄金平,刘桦,等. 右美托咪定对老年患者髋关节置换术后认知功能的影响[J]. 广东医学,2013,34(5):781-783.
- [13] 白宇光,解雅英,于建设,等. 右美托咪定在心脏手术中脑保护作用的研究[J]. 医学综述,2016,22(8):1540-1543.
- [14] 路建,肖旺频,周红梅,等. 帕瑞昔布钠预先给药联合右美托咪定对老年患者术后认知功能及吗啡胺2,3-双加氧酶mRNA表达的影响[J]. 中华实验外科杂志,2017,34(12):2240-2243.
- [15] 路建,周红梅,周清河,等. 帕瑞昔布钠复合右美托咪定对老年病人术后颈内静脉球部血浆兴奋性氨基酸和 β 淀粉样蛋白水平的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2017,37(10):1167-1170.

(收稿日期:2019-07-31)