

# 不同NSAIDs联合PICA在妇科腹腔镜手术患者术后镇痛中的作用及其对血清相关指标的影响<sup>△</sup>

黎仕焕<sup>1\*</sup>,李 繁<sup>2</sup>,黄奕第<sup>2</sup>,徐志新<sup>1#</sup>(1.海南医学院第二附属医院麻醉科,海口 571100;2.海南医学院第一附属医院解剖教研室,海口 570102)

中图分类号 R713;R971<sup>+.1</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)14-1745-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.14.15

**摘要** 目的:探讨帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯、氯诺昔康联合自控静脉镇痛(PICA)在妇科腹腔镜手术患者术后镇痛中的作用及其对血清相关指标的影响。方法:选取2017年3月—2019年3月在海南医学院第二附属医院接受妇科腹腔镜手术的患者280例,根据随机数字表法分为对照组(C组)、帕瑞昔布钠组(P组)、氟比洛芬酯组(F组)和氯诺昔康组(L组),每组70例。4组患者均于术前30 min分别静脉注射氯化钠注射液5 mL、注射用帕瑞昔布钠40 mg、氟比洛芬酯注射液50 mg、注射用氯诺昔康8 mg(效果欠佳时加用8 mg),手术结束后给予枸橼酸舒芬太尼注射液和地佐辛注射液PICA镇痛。采用数字评分法(NRS)评估4组患者术后6、12、24、48 h的疼痛、恶心情况;采用化学发光法和酶联免疫吸附法分别检测4组患者术前及术后6、12、24、48 h时的血清C反应蛋白(CRP)以及白细胞介素6(IL-6)、心肌细胞P物质(SP)、前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)水平;记录4组患者术后24 h内镇痛泵按压次数及镇痛药物用量;记录患者术后48 h内的腹胀、呕吐、眩晕、皮肤瘙痒、呼吸抑制、尿潴留等不良反应(ADR)的发生情况。结果:在上述各检测时间点,P、F、L组患者的NRS评分均显著低于C组;且术后48 h时,L组患者的疼痛NRS评分显著低于P组与F组( $P < 0.05$ )。术前,4组患者的CRP、IL-6、SP、PGE<sub>2</sub>水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),术后各时间点的P、F、L组患者的CRP、IL-6、SP、PGE<sub>2</sub>水平均显著低于C组;F组患者术后48 h的血清SP水平及术后12、24、48 h的血清PGE<sub>2</sub>水平,L组患者术后48 h的血清IL-6水平,术后24、48 h的血清SP水平以及术后12、24、48 h的血清PGE<sub>2</sub>水平均显著低于P组;L组患者术后48 h的血清SP水平以及术后12、24、48 h的血清PGE<sub>2</sub>水平均显著低于F组( $P < 0.05$ )。4组患者间腹胀、呕吐的发生率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯、氯诺昔康联合PICA均能够有效缓解妇科腹腔镜手术患者术后疼痛,降低其血清相关指标水平,且氯诺昔康的作用可能更优。

**关键词** 腹腔镜;妇科;自控静脉镇痛;非甾体抗炎药;帕瑞昔布钠;氟比洛芬酯;氯诺昔康;术后镇痛

化学成分[J].中成药,2017,39(6):1223-1227.

[4] 楼璐璐,徐姗姗,方淡思.吴茱萸化学成分与质量控制研究进展[J].中华中医药学刊,2017,35(8):2154-2157.

[5] 肖洋,段金芳,刘影,等.吴茱萸炮制方法和功能主治沿革[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(3):223-228.

[6] 刘舒凌,张晟瑞,韦慧,等.炮制降低吴茱萸肝毒性作用的初步研究[J].中药材,2018,41(3):570-575.

[7] 张晟瑞,刘舒凌,钟振国,等.吴茱萸不同炮制品致小鼠肝毒性的“量-时-毒”关系研究[J].时珍国医国药,2018,29(4):881-884.

[8] 赵楠,李达翎,李占林,等.吴茱萸化学成分的分离与鉴定[J].沈阳药科大学学报,2016,33(2):103-109.

[9] 赵娟娟,陈向明,郑树娜,等.基于化学指纹图谱和多成分含量测定的吴茱萸质量评价[J].现代中药研究与实践,2015,29(6):62-65.

[10] 赵平,许海玉,许浚,等.吴茱萸不同炮制品化学成分的变化分析[J].中国中药杂志,2011,36(5):559-562.

[11] 温慧玲,程齐来,吴龙火,等.基于指纹图谱探讨吴茱萸不同炮制品成分的差异[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(5):76-80.

[12] 文丽梅,马超英,余德林,等.吴茱萸的化学成分和药理作用研究进展[J].中华中医药学刊,2012,30(9):1976-1977.

[13] 王晓亚,甄亚钦,王鑫国,等. HPLC同时测定吴茱萸配方颗粒中4种成分的含量[J].中药材,2017,40(2):392-394.

[14] 樊小瑞,刘梓晗,冯伟红,等.基于UPLC技术的吴茱萸定性定量一体化研究[J].中国中药杂志,2017,42(20):3945-3956.

[15] 吴蔚苗,罗锦莹. UPLC法同时测定不同产地吴茱萸中绿原酸、吴茱萸碱、吴茱萸次碱的含量[J].中国药房,2016,27(24):3446-3448.

[16] 卫生部,国家中医药管理局.医疗机构中药煎药室管理规范[S].2009-03-16.

[17] 张崇佩,张欣欣,李潮,等.不同年份吴茱萸UPLC指纹图谱及多成分化学模式识别研究[J].中草药,2019,50(11):2700-2707.

△基金项目:海南省自然科学基金资助项目(No.818QN319)

\* 主治医师。研究方向:临床麻醉。电话:0898-66808108。E-mail:Lsh1982924@163.com

# 通信作者:主任医师,博士。研究方向:临床麻醉。电话:0898-66808108。E-mail:xiaozhulifan@163.com

(收稿日期:2020-03-05 修回日期:2020-04-08)

(编辑:邹丽娟)

# Effects of Different NSAIDs Combined with PICA on Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery and Its Effect on Serum Related Factors

LI Shihuan<sup>1</sup>, LI Fan<sup>1</sup>, HUANG Yidi<sup>2</sup>, XU Zhixin<sup>1</sup> (1. Dept. of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 571100, China; 2. Anatomy Teaching and Research Section, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the effects of parecoxib sodium, flurbiprofen axetil and lornoxicam combined with patient controlled intravenous analgesia (PICA) on postoperative analgesia in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery and its effect on serum related factors. **METHODS:** A total of 280 patients who underwent gynecologic laparoscopic surgery in the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from Mar. 2017 to Mar. 2019 were randomly divided into control group (group C), parecoxib sodium group (group P), and flurbiprofen axetil group (group F) and lornoxicam group (group L) according to random number table, with 70 patients in each group. Four groups of patients received Sodium chloride injection 5 mL, Parecoxib sodium for injection 40 mg, Flurbiprofen axetil injection 50 mg and Lornoxicam for injection 8 mg (added 8 mg when the effect was not good) intravenously at 30 min before the end of surgery. At the end of surgery, they were given PICA of Sufentanil citrate injection and Dizosin injection for analgesia. The situation of pain and nausea symptom were evaluated at 6, 12, 24 and 48 h after surgery by using numerical rating scale (NRS). The levels of serum CRP, IL-6, SP and PGE<sub>2</sub> were detected by chemiluminescence method and ELISA. The times of pressing PICA pump and the dosage of analgesic were recorded in 4 groups within 24 h after surgery. The ADRs of patients within 48 h after surgery were recorded, such as bloating, dizziness, itchy skin, respiratory depression and urinary retention. **RESULTS:** At different time points, the NRS scores of pain of group P, F and L were significantly lower than those of group C; and 48 h after surgery, NRS score of pain of group L was significantly lower than those of group P and F ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the level of CRP, IL-6, SP and PGE<sub>2</sub> of 4 groups before surgery ( $P > 0.05$ ). The CRP, IL-6, SP and PGE<sub>2</sub> levels at each time point after surgery of group P, F and L were significantly lower than those of group C; compared with group P, serum level of SP at 48 h after surgery as well as serum levels of PGE<sub>2</sub> at 12, 24 and 48 h after surgery were significantly decreased in group F, and serum level of IL-6 at 48 h after surgery, serum levels of SP at 24 and 48 h after surgery, serum levels of PGE<sub>2</sub> at 12, 24, 48 h after surgery were decreased significantly in group L; compared with group F, serum level of SP at 48 h after surgery as well as serum levels of PGE<sub>2</sub> at 12, 24, 48 h after surgery were all decreased significantly in group L ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of anausea and vomiting among 4 groups ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Parecoxib sodium, flurbiprofen axetil and lornoxicam combined with PICA can effectively relieve the pain of patients after gynecological laparoscopic surgery and reduce the levels of serum related factor, and lornoxicam has the most obvious effect.

**KEYWORDS** Laparoscopic; Gynecology; Patient controlled intravenous analgesia; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Parecoxib sodium; Flurbiprofen axetil; Lornoxicam; Postoperative analgesis

腹腔镜手术具有创伤小、出血少、恢复快等优点,在妇科手术中的应用越来越广泛<sup>[1]</sup>。与传统手术方式相比,妇科腹腔镜手术具有一定优势,但术后仍然会有一定程度的疼痛。疼痛是患者术后发生相关并发症的高危因素之一,因此有必要在术后给予一定的镇痛药物,减轻患者疼痛,促进其预后。舒芬太尼与地佐辛是目前临床常用的镇痛药物,临床常通过自控镇痛(PICA)泵给药<sup>[2-3]</sup>。单用1种镇痛药物往往难以达到满意的镇痛效果,且高剂量镇痛容易导致药物不良反应(ADR)的发生<sup>[4-5]</sup>,因此临床往往联合使用多种镇痛药物以减少单药的最大剂量,降低ADR的发生率。非甾体抗炎药(NSAIDs)可通过抑制环氧合酶(COX)的活性、减少前列腺素(PG)的合成而发挥抗炎、解热、镇痛作用,现已成为临床术后镇痛联合给药的重要药物之一<sup>[6]</sup>。临床上最常使用的NSAIDs包括帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯、氯诺昔康等,其中氟比洛芬酯为非选择性COX抑制剂,而氯诺

昔康和帕瑞昔布钠为选择性COX-2抑制剂<sup>[7-8]</sup>。为比较帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯、氯诺昔康分别联合舒芬太尼与地佐辛PICA用于妇科腹腔镜手术患者术后的镇痛效果及其对血清炎症因子和疼痛因子、PICA药物用量的影响,笔者选择了2017年3月—2019年3月在海南医学院第二附属医院行妇科腹腔镜手术的患者进行了本研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄18~55岁;(2)拟行妇科腹腔镜手术;(3)凝血功能正常;(4)愿意配合本研究。

排除标准:(1)对本研究药物过敏者;(2)合并心、肝、脑、肾等严重系统疾病者;(3)精神异常者;(4)有长期饮酒及药物成瘾史者;(5)妊娠期、哺乳期妇女等。

### 1.2 研究对象

选取2017年3月—2019年3月在海南医学院第二

附属医院择期行妇科腹腔镜手术的患者280例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组(C组)、帕瑞昔布钠组(P组)、氟比洛芬酯组(F组)和氯诺昔康组(L组),每组70例。4组患者的年龄、体质量、手术类型等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究经海南医学院第二附属医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意并签署了知情同意书。

表1 4组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data of the patients among 4 groups

组别	n	年龄,岁 ( $\bar{x}\pm s$ )	体质量,kg ( $\bar{x}\pm s$ )	手术类型,例		
				子宫切除术	子宫肌瘤剔除术	卵巢肿瘤切除术
C组	70	40.34±5.29	56.18±4.82	26	18	26
P组	70	41.25±5.61	55.26±4.97	24	19	27
F组	70	40.18±5.37	56.07±4.53	26	20	24
L组	70	40.96±5.47	55.88±4.72	22	18	30

### 1.3 麻醉与镇痛方法

4组患者术前均禁食12 h、禁饮4 h。术前镇静:麻醉前30 min肌内注射苯巴比妥钠注射液(重庆药友制药有限公司,批准文号:国药准字H50021536,规格:1 mL:0.1 g)0.1 g+氢溴酸东莨菪碱注射液(江苏朗欧药业有限公司,批准文号:国药准字H32022136,规格:1 mL:0.3 mg)0.3 mg。麻醉诱导:静脉注射枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20054256,规格:按 $C_{22}H_{30}N_2O_2S$ 计5 mL:250  $\mu$ g)0.5  $\mu$ g/kg+丙泊酚乳状注射液(广东嘉博制药有限公司,批准文号:国药准字H20133360,规格:50 mL:500 mg)1.5 mg/kg+注射用苯磺酸阿曲库铵(上海恒瑞医药有限公司,批准文号:国药准字H20061298,规格:25 mg)0.2 mg/kg。超声引导下腹横肌平面(TAP)阻滞:超声扫描确定腹内斜肌、腹横肌后,待穿刺针头到达肌间筋膜,回抽无血无气后注入2.5 g/L注射用盐酸罗哌卡因[成都天台山制药有限公司,批准文号:国药准字H20052666,规格:75 mg(以盐酸罗哌卡因计)]4 mL。麻醉维持:持续静脉泵入丙泊酚乳状注射液4~6 mg/(kg·h)+注射用盐酸瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20030197,规格:按 $C_{20}H_{28}N_2O_5$ 计1 mg)0.05~0.10  $\mu$ g/(kg·min),并吸入1%吸入用七氟烷(上海恒瑞医药有限公司,批准文号:国药准字H20070172,规格:120 mL),间断式静脉注射注射用苯磺酸顺阿曲库铵0.1 mg/kg维持肌松,维持脑电双频指数40~60。术中监测呼吸末期脑电双频谱指数,每小时进行1次动脉血气分析,维持吸氧浓度为100%、潮气量维持6~8 mL/kg、呼吸频率14~18次/min、二氧化碳分压35~45 mmHg(1

mmHg=0.332 kPa)。术毕前30 min停用七氟烷,术毕前5 min停用丙泊酚和瑞芬太尼。术毕前30 min,P、F、L、C组患者分别静脉注射帕瑞昔布钠40 mg(比利时Pfizer Europe MA EEIG公司,注册证号:H20171210,规格:40 mg)、缓慢静脉注射(1 min以上)氟比洛芬酯注射液(北京泰德制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20041508,规格:5 mL:50 mg)50 mg、静脉注射(15 s以上)注射用氯诺昔康(奥地利Takeda Austria GmbH公司,注册证号:H20150236,规格:8 mg/瓶(每瓶实装8.6 mg))8 mg(效果欠佳时加用8 mg)、静脉注射氯化钠注射液(山东城高药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20103457,规格:50 mL:0.45 g)5 mL。术毕拔管5 min后,4组患者均使用机械式PICA泵24 h[含舒芬太尼2.0  $\mu$ g/kg和地佐辛注射液(扬子江药业集团有限公司,批准文号:H20080329,规格1 mL:5 mg)0.3 mg/kg加氯化钠注射液稀释至100 mL],维持剂量设定为2.0 mL/h,单次自控剂量为0.5 mL,锁定时间15 min。

### 1.4 观察指标

1.4.1 术后疼痛、恶心 采用数字评分法(NRS)评估患者麻醉清醒后和/或术后6、12、24、48 h的疼痛、恶心的情况。疼痛NRS评分标准:0分为无疼痛,1~3分为轻度疼痛(不影响睡眠),4~6分为中度疼痛,7~9分为重度疼痛(无法入睡或睡眠中疼醒),10分为剧烈疼痛<sup>[9]</sup>。恶心NRS评分标准:0分为无恶心,1~3分为轻度恶心,4~6分为中度恶心,7~10分为重度恶心<sup>[10]</sup>。

1.4.2 炎症因子及疼痛指标 4组患者均于术前及术后12、24、48 h时采集肘静脉血,采用化学发光法以Immulate 2000全自动化学发光免疫分析仪(西门子医疗系统有限公司)检测血清C反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附法以Multiskan Mk3型酶标仪(上海赛默飞世尔仪器有限公司)测定3种血清疼痛因子[白细胞介素6(IL-6)、心肌细胞P物质(SP)以及前列腺素 $E_2$ (PGE<sub>2</sub>)]水平。试剂盒均购自武汉明德生物科技有限公司,各项检测均严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.3 PICA用药情况 记录4组患者术后24 h内PICA泵按压次数,并计算舒芬太尼和他佐辛用量。

1.4.4 术后ADR 记录患者术后48 h内的腹胀、眩晕、皮肤瘙痒、呼吸抑制、尿潴留、异常出血等ADR发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料均符合正态分布且方差齐,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间不同时间点比较采用重复测量方差分析,多组间比较采用方差分析,组间两

两比较采用成组 *t* 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后疼痛 NRS 评分比较

术后 6、12、24、48 h 时, P、F、L 组患者的 NRS 评分均显著低于 C 组 ( $P < 0.05$ ), 且术后 48 h 时, L 组患者的 NRS 评分显著低于 P 组与 F 组 ( $P < 0.05$ ); 而麻醉清醒后 4 组上述评分以及其余组上述评分组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 详见表 2。

表 2 4 组患者术后各时间点疼痛 NRS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Tab 2 Comparison of NRS scores of pain among 4 groups at different time points after surgery ( $\bar{x} \pm s$ , score)

组别	<i>n</i>	麻醉清醒后	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
C 组	70	1.54 ± 0.34	2.65 ± 0.47	3.18 ± 0.67	2.88 ± 0.63	1.93 ± 0.34
P 组	70	1.49 ± 0.41	2.05 ± 0.53*	2.55 ± 0.56*	2.31 ± 0.59*	1.55 ± 0.29*
F 组	70	1.57 ± 0.49	1.89 ± 0.51*	2.41 ± 0.49*	2.18 ± 0.55*	1.54 ± 0.28*
L 组	70	1.52 ± 0.39	1.94 ± 0.49*	2.44 ± 0.52*	2.22 ± 0.51*	1.42 ± 0.27** <sup>Δ</sup>

注: 与 C 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 P 组比较, # $P < 0.05$ ; 与 F 组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

Note: vs. group C, \* $P < 0.05$ ; vs. group P, # $P < 0.05$ ; vs. group F, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

### 2.2 术后恶心 NRS 评分比较

4 组患者麻醉清醒后均无恶心症状, 术后 6、12、24、48 h 时恶心 NRS 评分比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 详见表 3。

表 3 4 组患者术后各时间点恶心 NRS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Tab 3 Comparison of NRS scores of nausea among 4 groups at different time points after surgery ( $\bar{x} \pm s$ , score)

组别	<i>n</i>	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
C 组	70	1.05 ± 0.21	1.18 ± 0.26	0.88 ± 0.23	0.51 ± 0.06
P 组	70	1.01 ± 0.24	1.15 ± 0.23	0.81 ± 0.19	0.49 ± 0.09
F 组	70	1.09 ± 0.22	1.11 ± 0.21	0.85 ± 0.15	0.50 ± 0.08
L 组	70	1.02 ± 0.22	1.14 ± 0.22	0.82 ± 0.20	0.48 ± 0.07

### 2.3 4 组患者手术前后血清 CRP 水平比较

术前, 4 组患者血清 CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。术后 12、24、48 h 时, 4 组患者的 CRP 水平均显著高于术前, 而 P、F、L 组患者血清 CRP 水平均显著低于同期 C 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但 P、F、L 组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 详见表 4。

### 2.4 4 组患者手术前后血清疼痛因子水平比较

术前, 4 组患者血清 IL-6、SP、PGE<sub>2</sub> 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。术后 12、24、48 h 时, 4 组患者血清 IL-6、SP、PGE<sub>2</sub> 水平均显著高于术前, 而 P、F、L

表 4 4 组患者手术前后各时间点血清 CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/mL)

Tab 4 Comparison of serum CRP levels among 4 groups at different time points before and after surgery ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/mL)

组别	<i>n</i>	术前	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
C 组	70	9.28 ± 2.56	42.63 ± 5.12 <sup>Δ</sup>	34.15 ± 3.19 <sup>Δ</sup>	15.54 ± 2.78 <sup>Δ</sup>
P 组	70	10.05 ± 2.33	37.28 ± 5.65 <sup>Δ*</sup>	25.05 ± 3.08 <sup>Δ*</sup>	12.19 ± 2.29 <sup>Δ*</sup>
F 组	70	9.54 ± 2.49	35.74 ± 5.88 <sup>Δ*</sup>	25.16 ± 3.75 <sup>Δ*</sup>	12.14 ± 2.35 <sup>Δ*</sup>
L 组	70	9.87 ± 2.15	36.29 ± 5.47 <sup>Δ*</sup>	25.88 ± 3.26 <sup>Δ*</sup>	11.87 ± 2.65 <sup>Δ*</sup>

注: 与术前比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. before surgery, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; vs. group C, \* $P < 0.05$

组患者血清 IL-6、SP、PGE<sub>2</sub> 水平均显著低于同期 C 组 ( $P < 0.05$ )。与 P 组比较, F 组患者术后 48 h 的血清 SP 水平以及术后 12、24、48 h 的血清 PGE<sub>2</sub> 水平, L 组患者术后 48 h 的血清 IL-6 水平, 术后 24、48 h 的血清 SP 水平以及术后 12、24、48 h 的血清 PGE<sub>2</sub> 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ )。与 F 组比较, L 组患者术后 48 h 的血清 SP 水平以及术后 12、24、48 h 的血清 PGE<sub>2</sub> 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 详见表 5。

表 5 4 组患者手术前后各时间点血清疼痛相关指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 5 Comparison of serum levels of pain related factors among 4 groups at different time points before and after surgery ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	指标	术前	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
C 组	70	IL-6, pg/mL	5.58 ± 1.26	8.94 ± 1.03 <sup>Δ</sup>	9.55 ± 1.26 <sup>Δ</sup>	10.84 ± 1.46 <sup>Δ</sup>
P 组	70		5.62 ± 1.34	7.25 ± 0.98 <sup>Δ*</sup>	8.14 ± 1.15 <sup>Δ*</sup>	9.25 ± 1.25 <sup>Δ*</sup>
F 组	70		5.45 ± 1.19	7.14 ± 0.95 <sup>Δ*</sup>	7.97 ± 1.18 <sup>Δ*</sup>	8.92 ± 1.33 <sup>Δ*</sup>
L 组	70		5.33 ± 1.29	7.26 ± 1.01 <sup>Δ*</sup>	8.03 ± 1.21 <sup>Δ*</sup>	8.74 ± 1.47 <sup>Δ**</sup>
C 组	70	SP, μg/mL	1.16 ± 0.25	5.82 ± 1.05 <sup>Δ</sup>	6.97 ± 1.11 <sup>Δ</sup>	5.33 ± 0.84 <sup>Δ</sup>
P 组	70		1.17 ± 0.19	3.65 ± 0.94 <sup>Δ*</sup>	4.80 ± 1.15 <sup>Δ*</sup>	2.95 ± 0.81 <sup>Δ*</sup>
F 组	70		1.15 ± 0.27	3.49 ± 0.91 <sup>Δ*</sup>	4.43 ± 1.23 <sup>Δ*</sup>	2.54 ± 0.79 <sup>Δ**</sup>
L 组	70		1.18 ± 0.22	3.38 ± 1.02 <sup>Δ*</sup>	4.15 ± 1.17 <sup>Δ**</sup>	2.31 ± 0.77 <sup>Δ**<sup>Δ</sup></sup>
C 组	70	PGE <sub>2</sub> , pg/mL	109.65 ± 11.28	271.33 ± 15.29 <sup>Δ</sup>	282.45 ± 16.78 <sup>Δ*</sup>	189.21 ± 12.36 <sup>Δ</sup>
P 组	70		105.84 ± 10.74	226.48 ± 14.97 <sup>Δ*</sup>	229.39 ± 15.87 <sup>Δ*</sup>	147.19 ± 11.98 <sup>Δ*</sup>
F 组	70		106.33 ± 10.39	225.36 ± 15.16 <sup>Δ**</sup>	227.37 ± 16.41 <sup>Δ**</sup>	145.24 ± 12.14 <sup>Δ**</sup>
L 组	70		105.29 ± 11.15	219.25 ± 15.33 <sup>Δ**<sup>Δ</sup></sup>	218.18 ± 16.29 <sup>Δ**<sup>Δ</sup></sup>	137.33 ± 12.09 <sup>Δ**<sup>Δ</sup></sup>

注: 与术前比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 P 组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与 F 组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

Note: vs. before surgery, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; vs. group C, \* $P < 0.05$ ; vs. group P, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; vs. group F, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

### 2.5 4 组患者术后 24 h PICA 药物用量比较

术后 24 h, P、F、L 组患者的镇痛泵按压次数、舒芬太尼及地佐辛用量均显著少/低于 C 组 ( $P < 0.05$ ), 且 L 组患者显著少/低于 P、F 组 ( $P < 0.05$ ), 而 P 组与 F 组组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 详见表 6。

### 2.6 4 组患者术后 48 h 的 ADR 比较

术后 48 h, C、P、F、L 组分别出现 4、6、3、5 例腹胀患

者,13、11、15、13例呕吐患者,ADR发生率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。所有患者均未出现眩晕、皮肤瘙痒、呼吸抑制、尿潴留、异常出血等ADR。

表6 4组患者术后24 h PICA用药情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 6 Comparison of drug use in PICA among 4 groups at 24 h after surgery( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	镇痛泵按压次数,次	舒芬太尼用量, $\mu\text{g}$	地佐辛用量,mg
C组	70	26.47 $\pm$ 3.77	63.28 $\pm$ 7.25	6.93 $\pm$ 1.34
P组	70	10.05 $\pm$ 2.36*	47.22 $\pm$ 5.65*	4.38 $\pm$ 1.05*
F组	70	9.74 $\pm$ 2.65*	46.59 $\pm$ 5.88*	4.22 $\pm$ 0.97*
L组	70	7.87 $\pm$ 2.25** <sup>Δ</sup>	43.42 $\pm$ 5.18** <sup>Δ</sup>	3.85 $\pm$ 1.02** <sup>Δ</sup>

注:与C组比较,\* $P<0.05$ ;与P组比较,\*\* $P<0.05$ ;与F组比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$

Note: vs. group C, \* $P<0.05$ ; vs. group P, \*\* $P<0.05$ ; vs. group F, <sup>Δ</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

NSAIDs通过抑制COX减少花生四烯酸转化为PG和血栓素,从而发挥镇痛和抗炎作用。目前,已有3种COX亚型被发现,即COX-1、COX-2、COX-3。其中,COX-1在组织中分布广泛,对细胞、组织和器官生理功能稳定具有重要作用;COX-2主要参与炎症反应<sup>[6]</sup>。临床常用NSAIDs中,一部分为非特异性的COX抑制剂,例如氟比洛芬酯,对COX-1和COX-2均有抑制作用;一部分为特异性的COX-2抑制剂,如帕瑞昔布钠、氯诺昔康等<sup>[11-12]</sup>。目前,NSAIDs已成为临床术后镇痛药物的一个重要选择<sup>[13]</sup>。由于不同NSAIDs与PICA联合用药进行术后镇痛的效果和安全性尚缺乏充分的临床数据支持,为更好地为临床用药选择提供依据,故本研究比较了帕瑞昔布钠、氯诺昔康和氟比洛芬酯分别联合舒芬太尼和地佐辛PICA进行术后镇痛的效果。

舒芬太尼和地佐辛为阿片类镇痛药,通过完全或部分激动阿片 $\mu$ 受体发挥镇痛作用,具有强效的镇痛效果,但是其恶心、呼吸抑制等ADR的发生率较高<sup>[2-3]</sup>。NSAIDs则通过抑制COX发挥镇痛作用,与阿片类镇痛药具有完全不同的镇痛作用机制<sup>[14]</sup>。本研究通过比较各组镇痛效果发现,术毕前30 min分别行帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯、氯诺昔康联合术后舒芬太尼和地佐辛PICA镇痛者的疼痛NRS评分均显著低于术后单纯使用舒芬太尼和地佐辛PICA镇痛者,表明手术结束前30 min给予NSAIDs增强了舒芬太尼和地佐辛PICA的术后镇痛效果,且氯诺昔康组患者术后48 h的疼痛NRS评分显著低于帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯组。闫光明等<sup>[15]</sup>曾研究了帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯分别联合氢吗啡酮PICA对胸腔镜手术患者术后镇痛的有效性和安全性,发现手术结束前30 min使用帕瑞昔布钠或氟比洛芬酯均可增强

氢吗啡酮的术后镇痛效果,与本研究结果基本一致。本研究还比较了术后镇痛泵按压次数和PICA镇痛药物用量。结果,术毕前30 min分别静脉注射帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯、氯诺昔康均能显著减少镇痛泵按压次数及舒芬太尼、地佐辛的用量,且氯诺昔康组患者的PICA药物用量显著少于帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯组,表明3种药物均可在保证镇痛效果的同时减少阿片类镇痛药物用量,从而预防可能产生的阿片类药物相关ADR,且氯诺昔康的这种作用可能更优。

研究表明,手术后由于创伤刺激引起的炎症反应通常会持续数天,而过度的炎症反应不利于患者术后恢复<sup>[16]</sup>。CRP是一种急性时相反应蛋白,当机体在受到创伤、感染等情况下,血清CRP水平升高,其水平越高表明创伤刺激越严重,因此通常对患者CRP水平进行监测,以及及时评估其组织损伤情况<sup>[17]</sup>。本研究结果发现,4组患者术后CRP水平均显著升高,但在手术结束前分别静脉注射帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯、氯诺昔康均能显著降低患者术后CRP水平,且3种药物对CRP水平的影响组间比较差异无统计学意义。可见,手术结束前30 min给予NSAIDs能够有效降低患者术后炎症反应。孙搏等<sup>[18]</sup>研究了帕瑞昔布钠和塞来昔布用于骨科手术超前镇痛的效果,结果发现其能有效缓解手术切口疼痛、减轻炎症反应,与本研究结果相近。

手术创伤会导致机体发生一系列的应激反应,除炎症反应外,疼痛也会引起一系列血清学指标的改变,其中IL-6、SP和PGE<sub>2</sub>是与机体疼痛密切相关的3种血清学因子<sup>[19-20]</sup>。有研究发现,当机体出现疼痛时,血清IL-6、SP、PGE<sub>2</sub>水平均会出现异常升高;且疼痛越严重,上述3种指标的水平越高,成显著正相关<sup>[21]</sup>。因此,监测3种血清学指标可客观地反映患者的疼痛情况。本研究结果表明,手术后患者血清IL-6、SP、PGE<sub>2</sub>水平均显著升高,但在手术结束前30 min分别给予帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯、氯诺昔康均能够显著降低术后IL-6、SP、PGE<sub>2</sub>血清水平,提示3种NSAIDs均发挥了较好的抗炎镇痛作用;且相较于帕瑞昔布钠和/或氟比洛芬酯,氯诺昔康能够更加有效地降低术后血清IL-6(48 h)、SP(24、48 h)、PEG<sub>2</sub>(12、24、48 h)水平,提示氯诺昔康可能具有优于其他两种NSAIDs的下调相关指标表达的作用。另外,氟比洛芬酯组患者术后48 h的血清SP水平及术后12、24、48 h的血清PGE<sub>2</sub>水平均显著低于帕瑞昔布钠组,提示氟比洛芬酯的上述作用可能优于帕瑞昔布钠,但两种药物在疼痛评分等方面并无显著差异,因此有待于进一步扩大样本量对二者的镇痛效果进行比较。

本研究观察到,4组患者的ADR发生率无显著差异,且所有患者均未出现眩晕、皮肤瘙痒、呼吸抑制、尿潴留、异常出血等ADR,表明术前30 min分别静脉注射给予帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯、氯诺昔康并未增加术后PICA的ADR发生风险。

综上所述,帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯和氯诺昔康联合后PICA均能够有效缓解妇科腹腔镜手术患者术后疼痛,减少PICA阿片类镇痛药物的用量,降低血清炎症因子和疼痛相关指标水平,且安全性较好;与帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯比较,氯诺昔康可能具有更好的镇痛效果。但上述结论需更大样本量的多中心研究进一步验证。

## 参考文献

[1] 王春玲,于江,俸珊,等.无气腹腔镜手术在妇科子宫肌瘤切除术中的应用[J].中国生育健康杂志,2017,28(2):168-170.

[2] 刘婷婷,覃兆军.腹腔镜术后镇痛方法的研究现状及进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(5):505-508、512.

[3] 孙亚林,李廷坤,吕帅国,等.地佐辛复合舒芬太尼患者自控静脉镇痛对腹腔镜肝癌切除术后疼痛和炎症反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2017,33(3):244-247.

[4] 陈彦男,丁文刚.多模式镇痛在腹部手术术后加速康复中的应用进展[J].现代医学,2018,46(2):235-238.

[5] 秦子光.喷他佐辛静脉自控镇痛对剖宫产产妇术后疼痛及新生儿神经和适应能力的影响[J].中国临床医生杂志,2019,47(3):89-91.

[6] 李秋红,徐铭军.妇科手术患者围手术期镇痛药物及方法的应用进展[J].山东医药,2017,57(3):104-106.

[7] 王秀云,周秋峰,刘洋,等.1200张门急诊非甾体抗炎药处方用药合理性分析[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(3):392-395.

[8] 杜璠,刘延雄,刘志斌,等.氟比洛芬酯与氯诺昔康用于膝关节微骨折术超前镇痛的效果对比[J].创伤外科杂志,2017,19(1):58-61.

[9] 严广斌.NRS疼痛数字评价量表:Numerical rating scale[J].中华关节外科杂志,2014,8(3):410.

[10] 高旻,公维义,王保国,等.神经外科患者氟比洛芬酯超前镇痛的效果[J].中国现代医学杂志,2010,20(2):277-280.

[11] MIRSHAFIEY A, TAEB M, MORTAZAVIJAHROMI S, et al. Introduction of  $\beta$ -D-mannuronic acid (M2000) as a novel NSAID with immunosuppressive property based on COX-1/COX-2 activity and gene expression[J]. *Pharma-*

*col Rep*,2017,69(5):1067-1072.

[12] ADEL SEA, ALAA AMAA, LAILA AAZ, et al. Synthesis, antitumour activities and molecular docking of thiocarboxylic acid ester-based NSAID scaffolds: COX-2 inhibition and mechanistic studies[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*,2018,33(1):989-998.

[13] 张庆芬,张冉,何苗,等.我国围术期疼痛治疗及管理现状调查[J].中华麻醉学杂志,2017,37(12):1409-1413.

[14] YANG H, HUANG S, WEI Y, et al. Curcumin enhances the anticancer effect of 5-fluorouracil against gastric cancer through down-regulation of COX-2 and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *J Cancer*,2017,8(18):3697-3706.

[15] 闫光明,陈杰,杨贵英,等.两种非甾体类抗炎药联合氢吗啡酮在胸腔镜手术患者术后镇痛中的应用:1项随机、双盲、对照临床研究[J].第三军医大学学报,2018,40(11):1011-1016.

[16] JIANG Y, LI Z, MA H, et al. Upregulation of TREM2 ameliorates neuroinflammatory responses and improves cognitive deficits triggered by surgical trauma in Appsw/PS1dE9 mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46 (4) : 1398-1411.

[17] CEM CEKIC, MAHMUT ARABUL, EMRAH ALPER, et al. Evaluation of the relationship between serum ghrelin, C-reactive protein and interleukin-6 levels, and disease activity in inflammatory bowel diseases[J]. *Hepatogastroenterology*,2014,61(133):1196-1200.

[18] 孙搏,林英,张晶璟,等.非甾体抗炎药在骨科手术超前镇痛中的临床应用研究[J].现代生物医学进展,2016,16(14):2655-2659.

[19] ZHANG P, GAN YH. Prostaglandin E<sub>2</sub> upregulated trigeminal ganglionic sodium channel 1.7 involving temporomandibular joint inflammatory pain in rats[J]. *Inflammation*,2017,40(3):1102-1109.

[20] RAMBE AS, SJAHRIR H, MACHFOED MH. Tumour necrosis factor-A, interleukin-1 and Interleukin-6 serum levels and its correlation with pain severity in chronic tension-type headache patients: analysing effect of dexketoprofen administration[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017,5(1):54-57.

[21] 李利玲,汪向红.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术对患者卵巢功能以及疼痛指标的影响[J].检验医学与临床,2017,14(5):627-629.

(收稿日期:2019-12-06 修回日期:2020-06-17)

(编辑:孙冰)