

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.01.010

◆ 论著 ◆

帕瑞昔布钠联合舒芬太尼对乳腺癌根治术患者血流动力学及应激反应的影响

施巍, 朱莹

(上海交通大学医学院附属第九人民医院手术麻醉科, 上海 200000)

【摘要】目的: 探讨帕瑞昔布钠联合舒芬太尼对乳腺癌根治术患者血流动力学和应激指标的影响。**方法:** 在全麻下行乳腺癌改良根治术的女性患者 100 例, 随机分为对照组和观察组, 每组各 50 例。对照组在麻醉诱导后给予静脉滴注生理盐水; 观察组则在麻醉诱导后静滴帕瑞昔布钠, 术后两组均采用患者自控镇痛 (PCIA)。分别比较两组患者不同时间点视觉模拟评分 (VAS)、简明精神状态量表评分 (MMSE)、血流动力学和应激指标及治疗期间不良反应发生情况等。**结果:** 手术后, 两组患者 VAS 评分均显著下降, 且观察组术后 2 h、12 h 评分均低于对照组 ($P < 0.05$), 但两组术后 24 h 的 VAS 评分差异无统计学意义; 与对照组相比, 观察组术后 2 h、12 h 按压镇痛泵次数及舒芬太尼总消耗量均明显下降 ($P < 0.05$); 观察组患者术后 MMSE 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者拔管后 10 min (T_2)、15 min (T_3)、30 min (T_4) 的平均动脉压、心率均低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者皮质醇、肾上腺素及去甲肾上腺素水平在术后各时间点均显著升高 ($P < 0.05$)。观察组皮质醇和去甲肾上腺素水平在术后 6、12、24 h 较显著低于对照组, 肾上腺素水平在术后 12 h、24 h 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 帕瑞昔布钠联合舒芬太尼用于乳腺癌根治术, 可有效维持血流动力学稳定、缩短麻醉恢复时间、降低应激反应和不良反应发生率。

【关键词】 帕瑞昔布钠; 舒芬太尼; 乳腺癌根治术; 血流动力学; 应激反应指标

【中图分类号】 R614; R737.9 **【文献标志码】** A

Effects of parecoxib sodium combined with sufentanil on hemodynamics and stress indexes in patients undergoing radical mastectomy

SHI Wei, ZHU Ying

(Department of Anesthesiology, The Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200000, China)

【Abstract】Objective: To observe the effects of parecoxib sodium combined with sufentanil on hemodynamics and stress indexes in patients undergoing radical mastectomy. **Methods:** 100 female patients undergoing radical mastectomy with general anesthesia were enrolled. All patients were divided into observation group and control group according to a random number table method, 50 cases in each group. In the control group, the saline was given intravenously after induction of anesthesia. In the observation group, parecoxib sodium was intravenously administered in the same manner after induction of anesthesia. Intravenous patient-controlled analgesia (PCIA) was applied in all patients. The visual analogue score (VAS), MMSE, hemodynamics, stress index and adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results:** After operation, the VAS scores of the two groups decreased significantly, and the scores of the observation group at 2 h and 12 h after operation were lower than those of the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups at 24 h after operation. Compared with the control group, the times of pressing the analgesia pump and the total consumption of sufentanil in the observation group decreased significantly at 2 h and 12 h after operation ($P < 0.05$). The MMSE scores in the observation group were markedly increased than that in the control group ($P < 0.05$). The MAP and HR in the observation group were lower than those of the control group in 10 min to 30 min after extubation ($P < 0.05$). The levels of cortisol and norepinephrine in the observation group were lower than those in the control group at 6 h, 12 h and 24 h after operation, and the levels of epinephrine were lower than those in the control group at 12 h and 24 h after operation ($P < 0.05$). **Conclusion:** Parecoxib sodium combined with sufentanil in patients with modified radical mastectomy can be more effective to maintain hemodynamic stability,

基金项目: 中国博士后自然科学基金(2017M612407)

作者简介: 施巍(1971-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: xingyymm2016@outlook.com

通讯作者: 朱莹。E-mail: Zhuying511@126.com

shorten the recovery time from anesthesia, reduce the incidence of stress and adverse reactions.

【Key words】 Parecoxib sodium; Sufentanil; Radical mastectomy; Hemodynamics; Stress index

目前根治术是乳腺癌的首选方法,但术后患者会因疼痛造成生理功能紊乱或诱发休克^[1]。临床上常用非甾体类镇痛药和阿片类镇痛药止痛^[2],其中帕瑞昔布钠是新型选择性的非甾体类消炎镇痛药^[3],而舒芬太尼是强效的阿片类镇痛药,已广泛用于临床麻醉各个环节^[4]。尽管帕瑞昔布钠和舒芬太尼联合应用于乳腺癌根治术已有报道,但其对血流动力学和应激反应指标的影响报道较少。本文旨在探讨帕瑞昔布钠联合舒芬太尼对乳腺癌根治术患者血流动力学和应激指标的影响,为临床治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会批准,选择2014年10月至2018年6月收入本院,在全身麻醉下行乳腺癌改良根治术的女性患者100例,序列法随机分为观察组和对照组,每组各50例。纳入标准:①美国麻醉医师协会(ASA)评级为I或II级;②年龄18~65周岁;③体重40~75 kg;④患者对本研究知情并签署同意书。排除标准:①肝、肾等重要器官功能受损严重者;②并发其他恶性肿瘤患者;③对研究药物过敏者;④对非甾体抗炎药和阿片类药物过敏。

1.2 麻醉及治疗方法

患者进入手术室后,常规监测动脉血压、脉搏氧饱和度、心电图和心率。麻醉诱导依次静脉注射舒芬太尼0.3 μg/kg、依托咪酯0.3 mg/kg、罗库溴铵0.6 mg/kg。待肌松后行气管插管,机械通气,同时行麻醉深度监测。持续靶控输注丙泊酚(2 mg·kg⁻¹·h⁻¹)、泵注瑞芬太尼(1 μg·kg⁻¹·h⁻¹),并间断静注维库溴铵维持麻醉。观察组术前30 min静脉给予40 mg帕瑞昔布钠(辉瑞制药有限公司),对照组麻醉诱导前30 min静脉注射等量生理盐水。两组患者全部采用横切口。拔管后所有患者接静脉自控镇痛泵(PCIA):配方为舒芬太尼2 μg/kg及雷莫司琼0.6 mg,用生理盐水稀释至100 mL(背景剂量2 mL/h,锁定时间15 min)。两组镇痛泵使用至术后24 h,镇痛效果不佳时,可按压镇痛泵单次给药。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛评分 分别于术后2 h、12 h和24 h采用视觉模拟评分法(VAS)^[5]对患者术后疼痛情况进行评估。标准:0~1为无痛;2~4为轻度疼痛,不影响正常活动;5~7为中度疼痛,发作时影响正常活动;8~10为重度疼痛,发作时必须卧床。

1.3.2 镇痛泵按压次数和舒芬太尼消耗量 分别记录术后2 h、12 h、24 h患者镇痛泵按压次数和对应时点舒芬太尼消耗量。

1.3.3 认知功能评估 分别于术前1 d和术后2 h、12 h、24 h采用简明精神状态量表(MMSE)^[6]评估患者认知功能,评分项目包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视空间、抽象思维、计算和定向力等8个认知领域。当术后MMSE评分比术前大1SD(术前所有患者MMSE评分的标准差)以上,则可判定该患者认知功能障碍。

1.3.4 血流动力学 记录并比较患者手术完成时(T₀)、拔管后5 min(T₁)、10 min(T₂)、15 min(T₃)、30 min(T₄)、60 min(T₅)时的心率(HR)、平均动脉压(MAP)。

1.3.5 应激指标 监测患者手术前30 min及手术后1 h、6 h、12 h、24 h外周静脉血中皮质醇、肾上腺素和去甲肾上腺素水平,分别于上述时点抽取肘静脉血2 mL,EDTA抗凝处理后,4℃保存,备用。使用化学发光法检测皮质醇水平,放射免疫法检测肾上腺素和去甲肾上腺素水平。

1.3.6 不良反应 观察并记录患者术后恶心呕吐、皮肤瘙痒、昏睡、呼吸困难等发生情况。

1.4 统计学分析

使用SPSS 19.0进行分析,ASA分级和不良反应发生率等计数资料以[n(%)]表示,行χ²检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内行配对t检验,组间行成组t检验,血流动力学及应激指标不同时间点行单因素方差分析,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

两组患者年龄、体质指数(BMI)以及患者美国麻醉医师协会ASA评级等一般资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	BMI/(kg/m ²)	ASA分级(I/II)
对照组	50	52.1 ± 5.0	22.43 ± 2.51	24/26
观察组	50	51.2 ± 4.5	21.88 ± 3.41	26/24

2.2 两组患者镇痛情况

观察组患者术后2 h、12 h VAS评分均低于对照组(P<0.05),而两组患者术后24 h的VAS评分

差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组相比, 观察组术后 2 h、12 h 按压镇痛泵次数及舒芬太尼总消耗量均明显减少 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者术后镇痛情况评分 ($\bar{x} \pm s$, 每组 $n = 50$)

组别	术后 2 h	术后 12 h	术后 24 h
观察组			
VAS 评分(分)	2.6 ± 0.5*	2.4 ± 0.4*	3.8 ± 0.5*
舒芬太尼用量(μg)	5.8 ± 1.0*	25.1 ± 1.3*	55.6 ± 2.6
按压镇痛泵次数(次)	1.3 ± 0.4*	4.4 ± 1.2*	6.8 ± 2.0
对照组			
VAS 评分(分)	3.4 ± 0.6	3.3 ± 0.3	3.9 ± 0.5
舒芬太尼用量(μg)	7.6 ± 1.1	28.7 ± 1.8	56.2 ± 2.8
按压镇痛泵次数(次)	2.5 ± 0.5	5.7 ± 1.0	7.5 ± 1.1

* $P < 0.05$, 与对照组相比。

2.3 两组患者 MMSE 评分比较

手术前 1 d, 两组患者 MMSE 评分差异无统计学意义; 观察组手术后认知功能障碍 8 例, 发生率为 16%; 对照组手术后认知功能障碍 10 例, 发生率为 20% ($P > 0.05$), 且观察组术后 MMSE 评分均比对照组高 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者血流动力学比较

两组患者 T_0 时 MAP 和 HR 指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组患者 $T_1 \sim T_4$ 时 MAP、HR 均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 5 两组患者皮质醇、肾上腺素及去甲肾上腺素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, 每组 $n = 50$)

时间点	皮质醇 (ng/mL)		肾上腺素 (pg/mL)		去甲肾上腺素 (pg/mL)	
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
术前 30 min	72.44 ± 20.00	76.99 ± 22.12	51.28 ± 16.37	50.30 ± 15.88	269.56 ± 63.22	270.04 ± 67.45
术后 1 h	122.58 ± 40.11*#	137.11 ± 36.78*	55.48 ± 17.86*	56.89 ± 18.59*	321.77 ± 60.55*	328.39 ± 68.23*
术后 6 h	208.91 ± 60.12*#	255.18 ± 75.43*	56.10 ± 12.37*	57.56 ± 12.99*	373.11 ± 86.13*#	465.98 ± 146.33*
术后 12 h	153.22 ± 40.11*#	194.14 ± 43.21*	67.32 ± 18.69*#	80.55 ± 18.51*	335.00 ± 80.14*#	400.12 ± 78.14*
术后 24 h	142.10 ± 37.55*#	169.34 ± 58.19*	57.55 ± 18.56*#	69.44 ± 19.74*	299.35 ± 78.14*#	369.11 ± 77.21*

* $P < 0.05$, 与手术前 30 min 相比; # $P < 0.05$ 与对照组相比。

2.6 两组患者不良反应比较

观察组不良反应率为 20%, 对照组为 28%, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

表 6 两组患者不良反应总发生率比较 [$n(\%)$]

组别	n	恶心呕吐	头晕头痛	嗜睡	心悸	畏寒发热	总发生率
观察组	50	4(8)	2(4)	2(4)	1(2)	1(2)	10(20)
对照组	50	6(12)	3(6)	2(4)	1(2)	2(4)	14(28)

3 讨论

乳腺癌根治术是乳癌患者常见的外科治疗手段, 其涉及乳房、腋窝和锁骨下淋巴结, 但根治术常

表 3 两组患者 MMSE 评分比较

组别	n	MMSE 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)				术后认知障碍 [$n(\%)$]
		术前 1 d	术后 2 h	术后 12 h	术后 24 h	
观察组	50	27.93 ± 1.21	27.11 ± 2.42#	26.93 ± 1.72#	27.48 ± 2.12#	8 (16)*
对照组	50	28.42 ± 1.87	25.51 ± 2.71*	25.32 ± 2.37*	26.00 ± 1.79*	10 (20)

* $P < 0.05$, 与手术前相比; # $P < 0.05$, 与对照组相比。

表 4 两组患者 MAP 和 HR 比较 ($\bar{x} \pm s$, 每组 $n = 50$)

时间点	HR (次/min)		MAP (mmHg)	
	观察组	对照组	观察组	对照组
T_0	82 ± 9	84 ± 9	95.1 ± 13.4	96.2 ± 11.8
T_1	106 ± 11*#	128 ± 14*	110.7 ± 13.8*#	124.6 ± 14.9*
T_2	106 ± 11*#	129 ± 14*	112.4 ± 13.7*#	126.8 ± 15.7*
T_3	98 ± 10*#	117 ± 13*	103.4 ± 12.8*#	115.8 ± 12.9*
T_4	88 ± 10*#	100 ± 13*	97.4 ± 13.2*#	108.3 ± 4.1*
T_5	84 ± 8	88 ± 10	96.2 ± 10.8	98.4 ± 11.8

* $P < 0.05$, 与手术完成时 T_0 相比; # $P < 0.05$, 与对照组相比。

2.5 两组患者应激指标比较

与术前 30 min 比较, 两组患者血清皮质醇、肾上腺素及去甲肾上腺素水平在术后各时间点均显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组血清皮质醇和去甲肾上腺素水平在术后 6、12、24 h 比对照组低, 肾上腺素水平在术后 12 h、24 h 比对照组水平低 ($P < 0.05$)。见表 5。

伴有严重不良反应, 临床表现为手术创伤大, 应激反应强和术后疼痛剧烈, 因此临床上迫切需要有效可控的术后镇痛^[7]。舒芬太尼是新一代阿片类药物, 具有镇痛作用强和持续时间长等特点^[8]。非甾体抗炎镇痛药物帕瑞昔布钠可抑制环氧酶 2 活性, 阻断花生四烯酸转化为前列腺素、前列环素和血栓素 2 而产生抗炎、解热和镇痛功效, 并可维持胃肠道黏膜完整和正常凝血功能, 从而缓解对胃肠道的不良反应, 药物安全性高。其单次给药后 10 min 左右起效, 2 h 达峰, 持续时间大于 6 h, 目前广泛应用于术后镇痛^[9]。

已有大量研究证实帕瑞昔布钠联合舒芬太尼对术后镇痛效果显著^[10]。本研究结果显示采用帕瑞昔布钠联合舒芬太尼超前镇痛可增强术后镇痛效果,减少阿片类药物使用量,减轻机体认知功能损伤程度,有利于患者术后恢复。舒芬太尼作用于阿片肽受体产生超强镇痛效果,而帕瑞昔布钠可制炎症因子的释放减少前列腺素的合成进而扩大患者疼痛阈值进而缓解手术所引起的神经疼痛。阚敏慧等研究表明^[11],认知功能障碍可能与中枢系统炎症反应有关,而帕瑞昔布钠可抑制炎症因子进而降低认知功能损伤。二者作用机制不同,联用能够产生协同作用提高镇痛效果,减少阿片类药物用量,改善患者认知功能。另外,本研究治疗期间,两组患者均未发生严重不良反应,两组患者不良反应发生率无显著差异。高海燕等^[12]研究证明,静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg 用于神经外科术后镇痛可增强舒芬太尼 PCIA 的镇痛效应,减少不良反应发生率,与本文研究结果相一致。

乳腺癌根治术和麻醉诱导均对机体产生刺激,会引起机体应激反应,包括手术创伤引起的炎症反应和免疫功能排斥反应。皮质醇、肾上腺素和去甲肾上腺素是临床上评价机体应激反应程度的重要指标^[13]。本文中研究结果表明帕瑞昔布钠联合舒芬太尼能够有效稳定血流动力学,抑制血清中皮质醇、肾上腺素和去甲肾上腺素的释放,缓解机体应激反应,提高患者康复能力,缩短患者住院时间。分析认为麻醉和手术创伤引起的应激反应诱发机体免疫失衡和炎症反应,而炎症又会加重机体应激反应,形成恶性循环。舒芬太尼可有效提高患者免疫机能,进而减轻应激反应,降低皮质醇等浓度^[14]。而在对照组基础上联用帕瑞昔布钠能够减少前列腺素的生成,降低 IL-6 和 TNF- α 因子水平,减轻机体炎症反应和免疫功能抑制,缓解机体应激反应程度,进一步降低患者皮质醇、肾上腺素和去甲肾上腺素水平^[15]。此外,舒芬太尼不仅可增强迷走神经张力和降低交感神经递质的释放,进而抑制心血管系统,而且还可以可直接扩张血管平滑肌,稳定血流动力学,减轻应激反应程度^[16]。二者联合作用,可更好的维稳血流动力学指标,促进患者预后。

综上所述,帕瑞昔布钠联合舒芬太尼能有效提高镇痛疗效,改善患者认知功能,降低患者不良反应发生率,稳定血流动力学和减轻患者应激反应,缩短患者术后恢复时间。

参考文献

- [1] 辛晴,钱震. 乳腺癌主要评估方法的研究进展[J]. 西北国防医学杂志,2016,37(12):832-834.
- [2] Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review[J]. Osteoarthritis & Cartilage, 2016, 24(6):962-972.
- [3] 仇晓娟,陈锴,胡彬,等. 帕瑞昔布钠在术后镇痛中应用的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2018,18(2):385-388.
- [4] 罗晶,梁雁冰,张鸿飞,等. 术前焦虑对腹腔镜下子宫切除患者术后疼痛及阿片类药物用量的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(6):543-546.
- [5] Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, et al. Visual analogue scales (VAS)[J]. Allergo Journal International, 2017, 26(1):1-9.
- [6] Fiorenzato E, Weis L, Falup-Pecurariu C, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy[J]. Journal of Neural Transmission, 2016, 123(12):1-8.
- [7] 张干林,陈迪,张佳琦,等. 乳腺癌根治术后即刻乳房再造对患者术后生存率的影响[J]. 中华整形外科杂志, 2016, 32(4):275-279.
- [8] 郭云观,冯艺. 亦敌亦友—术后阿片类药物镇痛研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(10):721-726.
- [9] Kuehl GE, Lampe JW, Potter JD, et al. Glucuronidation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Drug Metabolism & Disposition the Biological Fate of Chemicals, 2005, 33(7):1027.
- [10] 邱爽,董有静,段丽芳. 帕瑞昔布钠超前镇痛联合舒芬太尼术后镇痛对老年患者术后早期认知功能的影响[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(4):425-429.
- [11] 阚敏慧,肖玮,王天龙. 老年人中枢炎症反应与认知功能障碍的相关性研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2016, 37(8):718-722.
- [12] 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.
- [13] 李琼. 手术室优质护理干预对手术患者应激反应、负性情绪及预后的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(6):135-137.
- [14] 周兴,钟素平,雷亨发,等. 右美托咪定联合舒芬太尼对下肢骨折手术患者术后镇痛效果及免疫功能的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(6):531-535.
- [15] 孙一茜,李健,孔祥静,等. 帕瑞昔布钠对食管癌根治术患者炎症因子的影响及其超前镇痛的效果[J]. 医学临床研究, 2017, 34(7):1377-1379.
- [16] 高金蓉,付武昌. 舒芬太尼联合瑞芬太尼全身麻醉对行腹部手术的高龄患者血流动力学、应激反应及镇痛效果的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(23):3276-3278.

(收稿日期:2019-03-13)

学术编辑:杨小霖)