



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.017
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4105.shtml

· 临床研究 ·

乳腺癌根治术中联合应用帕瑞昔布钠与地佐辛超前镇痛的临床效果

付葵

(湖北省武汉市第三医院 麻醉科, 湖北 武汉 430000)

摘要

目的: 评价乳腺癌根治术中联合应用帕瑞昔布钠与地佐辛超前镇痛的临床效果。

方法: 将170例行乳腺癌根治术的患者分为对照组、超前镇痛组、联合超前镇痛组, 分别于麻醉诱导前注射生理盐水、帕瑞昔布钠、帕瑞昔布钠+地佐辛。记录患者术后2、6、12、24、48 h的视觉模拟评分(VAS), 比较各组的镇痛效果, 并比较各组心血管反应与不良反应的发生情况。

结果: 超前镇痛与联合超前镇痛组术后各时间点VAS评分均明显低于对照组(均 $P<0.05$), 联合超前镇痛组术后2 h的VAS评分明显低于超前镇痛组($P<0.05$), 术后6~48 h各时间点VAS评分虽仍低于超前镇痛组, 但差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。诱导开始前至手术结束, 超前镇痛与联合超前镇痛组的心率(HR)与平均动脉压(MAP)均低于对照组, 且在插管后5 min至手术结束时明显低于对照组(均 $P<0.05$), 但两个超前镇痛组间无统计学差异(均 $P>0.05$)。超前镇痛与联合超前镇痛组不良反应发生率均明显小于对照组(均 $P<0.05$), 联合超前镇痛组恶心、呕吐、头晕的发生率大于超前镇痛组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 帕瑞昔布钠和地佐辛联合应用于乳腺癌根治术超前镇痛临床效果良好, 不会引发患者心血管反应的增多, 但会可能增加患者呕吐恶心、头晕等不良反应。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(11):1543-1547]

关键词

乳房切除术, 根治性; 麻醉和镇痛; 超前镇痛
中图分类号: R737.9

Clinical efficacy of preemptive analgesia with combination use of parecoxib sodium and dezocine in radical mastectomy

FU Kui

(Department of Anesthesiology, the Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, China)

Corresponding author: FU Kui, Email: fukui01@126.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the clinical efficacy of preemptive analgesia with combination use of parecoxib sodium and dezocine in radical mastectomy.

Methods: One-hundred and seventy patients undergoing radical mastectomy were divided into control group, preemptive analgesia group and combined preemptive analgesia group, and were injected with normal saline, parecoxib sodium or parecoxib sodium plus dezocine before anesthesia induction, respectively. The visual

收稿日期: 2014-05-08; 修订日期: 2014-10-15。

作者简介: 付葵, 湖北省武汉市第三医院主治医师, 主要从事临床麻醉方面的研究。

通信作者: 付葵, Email: fukui01@126.com

analog scale (VAS) scores of the patients were recorded at postoperative 2, 6, 12, 24, and 48 h for comparing the analgesic effects among the groups, and the cardiovascular responses and incidence of adverse reactions were also compared among groups.

Results: The VAS score in preemptive analgesia group or combined preemptive analgesia group was significantly lower than that in control group at any predefined time point (all $P < 0.05$), which in combined preemptive analgesia group was significantly lower than that in preemptive analgesia group at postoperative 2 h ($P < 0.05$), and still lower than that in preemptive analgesia group at postoperative 6 to 48 h, but did not reach statistical significance (all $P > 0.05$). The heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) of patients in both preemptive analgesia group and combined preemptive analgesia group were lower than those in control group before the induction of anesthesia to completion of operation, and were significantly lower than those in control group from 5 min after endotracheal intubation to completion of operation (all $P < 0.05$), while no significant difference was observed between the two preemptive analgesia groups (all $P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in either preemptive analgesia group or combined preemptive analgesia group was significantly lower than that in control group (both $P < 0.05$), and incidence of nausea, vomiting and dizziness in combined preemptive analgesia group was higher than that in preemptive analgesia group, but no statistical significance was reached ($P > 0.05$).

Conclusion: Preemptive analgesia of parecoxib sodium plus dezocine has good clinical efficacy in radical mastectomy, which may not cause the increase of cardiovascular response, but probably increase the incidence of nausea, vomiting and dizziness. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(11):1543-1547]

KEYWORDS Mastectomy, Radical; Anesthesia and Analgesia; Preemptive Analgesia

CLC number: R737.9

帕瑞昔布钠是具有双重镇痛效果的镇痛剂, 作为高选择性 COX-2 抑制剂, 既可以对外周和中枢敏化产生抑制作用, 同时花生四烯酸合成前列腺素作用被阻断, 从而发挥显著镇痛效果。地佐辛为苯吗啡烷类衍生物类镇痛剂, 主要应用于是 μ 受体和 κ 受体来调节镇痛。研究发现, 地佐辛和帕瑞昔布钠在肿瘤根治手术中有良好的应用效果^[1-2]。近年来, 国内关于帕瑞昔布钠联合地佐辛在乳腺癌根治手术中的镇痛研究少有报道。本文研究了 2010 年 7 月—2013 年 12 月期间在我院行手术治疗的乳腺癌患者, 对帕瑞昔布钠与地佐辛合用超前镇痛效果进行探讨, 现介绍如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2010 年 7 月—2013 年 12 月期间收治的行手术根治的乳腺癌患者 170 例, 本次研究的所有病例均经手术病理确定。纳入标准: (1) 年龄 21~61 岁; (2) 心肝功能正常, 无遗传疾病史; (3) 均为初次乳腺癌切除手术; (4) 无精神病史, 可以正常交流; (5) 无非甾体类、阿片类等药物过敏史。

排除标准: (1) 甲状旁腺功能退化患者; (2) 伴有严重其他系统疾病患者; (3) 长期服用镇痛、安眠药患者。依据所采用的治疗方法不同, 将 170 例患者分为 3 组: 对照组 (64 例), 超前镇痛组 (56 例), 联合超前镇痛组 (40 例)。3 组患者的一般资料情况比较见表 1。

1.2 麻醉及镇痛方法

1.2.1 术前准备 术前向患者介绍麻醉相关知识及过程, 对可能发生的并发症详细告知患者。患者麻醉前 12 h 禁止进食, 与患者非手术侧建立上肢静脉通路, 手术室内采用面罩吸氧 5 L/min, 连接监护仪, 对患者心率 (HR)、心电图 (ECG)、血压 (BP) 及血氧饱和度 (SpO_2) 等心血管指标持续监测。

1.2.2 诱导前处理 对照组在麻醉诱导前 15 min 静注 5 mL 的 0.9% 氯化钠注射液, 超前镇痛组在麻醉诱导前 15 min 缓慢静脉注射帕瑞昔布钠 50 mg, 联合超前镇痛组在麻醉诱导前 15 min 静脉注射 5 g 地佐辛和帕瑞昔布钠 50 mg。

1.2.3 麻醉诱导及维持 3 组患者均采用插管静脉麻醉。气管内插管完成后, 所有患者行机械通气, 调整参数: 吸入氧流量 2.0 L/min, 通气频率 9~11 次/min,

潮气量 9~10 mL/kg, 吸呼比 1:2, 严密监测手术过程中呼气 CO₂ 分压, 确保维持在 4~5.5 kPa。

静脉持续微量泵注瑞芬太尼 + 丙泊酚 0.11~0.20 μg/(kg·min)。维持手术过程中的麻醉深度, 术中间隔 30 min 给予维库溴铵 0.10 mg/kg 静脉注射, 分别在手术结束前 15 min 及封皮时停

止注射芬太尼及丙泊酚。当患者自主呼吸频率正常, 患者出现吞咽、咳嗽等生理条件反射时, 静注注射阿托品 15~30 μg/kg 和新斯的明 0.03~0.06 mg/kg 以拮抗残余的肌松作用, 吸净口咽及气管分泌物后拔出气管导管。

表 1 各组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of the general data among the three groups

组别	n	平均年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	手术时间(min)
对照组	64	40.92 ± 7.93	1.62 ± 1.21	55.34 ± 5.67	70.54 ± 15.75
超前镇痛组	56	42.01 ± 7.22	1.63 ± 1.30	54.67 ± 6.34	71.65 ± 17.64
联合超前镇痛组	40	40.43 ± 7.41	1.61 ± 1.47	56.34 ± 5.97	72.24 ± 14.68

1.3 镇痛效果评估

采用视觉模拟评分(VAS)评估镇痛镇静效果。0分: 无痛或稍有疼痛, 患者安定配合; 1~2分: 轻微疼痛, 患者尚可忍受; 3~4分: 中度疼痛, 患者忍受困难, 呻吟声不断, 难以进行良好的配合; 5~10分: 重度疼痛, 患者不能忍受。将 0~4 分的患者判断为镇痛有效。

1.4 观测指标

(1) 记录患者麻醉诱导前、麻醉诱导后、插管即刻、插管后 5 min 及手术结束的 HR、平均动脉压(MAP)等心血管指标; (2) 记录患者术后 2、6、12、24、48 h 的 VAS 评分; (3) 记录患者高血压、低血压、心动过速、心动过缓等心血管并发症的发生情况, 患者血压较麻醉前升高 20% 或当 SBP > 19.0 kPa 时判定为高血压, 患者血压较麻醉前降低 20% 或当 SBP < 12.0 kPa 时判定为低血压, 患者 HR > 100 次/min 时判定为心动过速, 患者

HR < 50 次/min 时判定心动过缓, 记录患者不良事件发生情况。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。采用单因素方差分析及 *q* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 镇痛效果

超前镇痛组与联合超前镇痛组术后 2~48 h 各时间点 VAS 评分均明显低于对照组 (均 $P < 0.05$), 联合超前镇痛组术后 2 h 的 VAS 评分明显低于超前镇痛组 ($P < 0.05$), 术后 6~48 h 各时间点 VAS 评分虽仍低于超前镇痛组, 但差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 2)。

表 2 各组患者术后 VAS 评分比较

Table 2 Comparison of the VAS scores of the three groups of patients

组别	n	术后时间点 (h)				
		2	6	12	24	48
对照组	64	3.53 ± 0.52	3.45 ± 0.36	2.62 ± 0.45	2.01 ± 0.40	1.60 ± 0.54
超前镇痛组	56	2.48 ± 0.36 ¹⁾	2.30 ± 0.42 ¹⁾	1.71 ± 0.41 ¹⁾	1.23 ± 0.32 ¹⁾	1.18 ± 0.47 ¹⁾
联合超前镇痛组	40	1.95 ± 0.23 ^{1), 2)}	2.15 ± 0.34 ¹⁾	1.70 ± 0.58 ¹⁾	1.18 ± 0.38 ¹⁾	0.87 ± 0.33 ¹⁾

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与超前镇痛组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. preemptive analgesia

2.2 心血管变化情况

麻醉诱导前后和插管即刻, 超前镇痛组与联合超前镇痛组 MAP 及 HR 均小于对照组, 但差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。插管后 5 min 至手术结束,

超前镇痛组与联合超前镇痛组 MAP 和 HR 均明显低于对照组 (均 $P < 0.05$), 但超前镇痛组与联合超前镇痛组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 3-4)。

表 3 各组患者 MAP 变化情况比较 (kPa)

Table 3 Comparison of the changes in MAP among the groups of patients (kPa)

组别	n	诱导前	诱导后	插管即刻	插管后 5 min	手术结束时
对照组	64	13.0 ± 1.3	12.7 ± 1.4	9.2 ± 0.7	10.8 ± 0.7	12.2 ± 0.8
超前镇痛组	56	12.8 ± 0.9	12.6 ± 1.2	8.8 ± 0.6	10.2 ± 0.5 ¹⁾	11.4 ± 0.7 ¹⁾
联合超前镇痛组	40	12.7 ± 1.3	12.0 ± 1.0	8.8 ± 0.8	10.3 ± 0.3 ¹⁾	10.2 ± 0.3 ¹⁾

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$ Note: 1) $P < 0.05$ vs. control group

表 4 各组患者 HR 变化情况比较 (次/min)

Table 4 Comparison of the changes in HR among the groups of patients (beats/min)

组别	n	诱导前	诱导后	插管即刻	插管后 5 min	手术结束时
对照组	64	73.5 ± 6.5	72.4 ± 6.3	62.6 ± 4.4	65.0 ± 5.4	71.6 ± 5.5
超前镇痛组	56	72.4 ± 5.3	72.3 ± 6.4	61.7 ± 3.1	60.2 ± 6.2 ¹⁾	67.8 ± 4.7 ¹⁾
联合超前镇痛组	40	71.9 ± 6.2	71.1 ± 5.4	61.8 ± 3.8	63.1 ± 5.8 ¹⁾	66.9 ± 3.3 ¹⁾

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$ Note: 1) $P < 0.05$ vs. control group

2.3 术后不良反应情况

不良反应主要为高血压、心率过慢、呕吐恶心, 超前镇痛组与联合超前镇痛组不良反应患者总例数分别为 21 例 (37.5%) 和 17 例 (42.5%), 均明

显小于对照组 (56.3%, 36/64) ($P < 0.05$), 联合超前镇痛组与超前镇痛组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 5)。

表 5 各组患者术后不良反应发生情况比较 [n (%)]Table 5 Comparison of the postoperative adverse reactions among the groups of patients [n (%)]

组别	n	高血压	低血压	心率过快	心率过慢	呕吐恶心	头晕	合计
对照组	64	14 (21.9)	4 (6.3)	2 (3.1)	4 (6.3)	8 (12.5)	4 (6.3)	36 (56.3)
超前镇痛组	56	6 (10.7) ¹⁾	3 (5.4)	0 (0.0)	4 (7.1)	6 (10.7)	2 (3.6)	21 (37.5) ¹⁾
联合超前镇痛组	40	2 (5.0) ¹⁾	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (5.0)	6 (15.0)	6 (15.0)	17 (42.5) ¹⁾

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$ Note: 1) $P < 0.05$ vs. control group

3 讨论

我国乳腺癌发病人数逐年上升, 以每年 3% 左右的速率增长, 部分地区乳腺癌发病率居所有肿瘤的第 1 位^[3-5]。手术是肿瘤治疗最有效的方法, 随着医疗水平的不断发展, 手术成功率有效提高^[6]。超前镇痛是指应用非甾体类、阿片类等镇痛药物在疼痛刺激之前, 阻断刺激的穿入, 防治手术疼痛刺激引发的中枢神经敏化伤害, 从而能使手术镇痛效果更加明显, 众多研究^[7-8]发现, 超前镇痛能够更有效地减轻术后患者的疼痛感受。

外科手术一方面会对患者组织形成伤害, 另一方面会引发伤害性感受器的激活和敏感效应, 引发患者疼痛反应。手术伤害性刺激引发机体产生 K^+ 、缓激肽等多种炎性介质的增加释放, 诱导 COX-2 表达和前列腺素的释放, K^+ 和缓激肽等炎性介质可以直接刺激患者伤害性感受器末梢, 经

脊髓传导至大脑皮层, 引发对患者产生疼痛和神经源性水肿, 同时 COX-2 表达和前列腺素的释放, 导致外周伤害性感受器敏感性增强, 降低神经元疼痛阈值, 引发患者疼痛感觉过敏。

帕瑞昔布钠近年研发的新型选择性 COX-2 抑制剂, 是具有双重镇痛效果的镇痛剂, 一方面可以抑制 COX-2 的表达, 抑制中枢前列腺素的合成, 从而防止疼痛器官敏化, 另一方面可阻断花生四烯酸合成前列腺素而发挥抗炎镇痛作用, 发挥镇痛作用。帕瑞昔布钠具有起效快、作用时间久及不良反应小的优点^[9]。有研究^[10-12]表明, 一次使用 40 mg 帕瑞昔布钠静脉注射后, 10 min 左右即可产生镇痛作用, 持续时间 > 6 h, 有效满足了手术及术后镇痛的需求。本研究中, 给予生理盐水和给予帕瑞昔布钠患者的 MAP 和 HR 明显变化出现在麻醉后, 由于麻醉药物的使用引发患者 MAP 和 HR 的明显下降, 统计学分析表明, 诱导后两组患者 MAP 和

HR 无统计学差异 ($P>0.05$), 说明帕瑞昔布钠不会对患者心血管产生不良影响。由于帕瑞昔布钠不会对 COX-1 产生抑制作用, 不会对血小板凝集造成障碍, 患者心血管患病风险大大降低。同时, 帕瑞昔布钠对患者肠胃刺激较轻^[13], 本研究中, 静注帕瑞昔布钠的患者呕吐恶心不良反应发生率为 10.7%, 低于静注生理盐水的对照组患者。

地佐辛为苯吗啡烷类衍生物类镇痛剂, 主要应用于是 μ 受体和 κ 受体来调节镇痛, μ 受体是中枢神经中广泛分布的物质, 而 κ 受体主要分别在脊髓和大脑皮层^[14]。国外研究^[15-17]发现, 地佐辛的镇痛效果与吗啡相当。在气管插管至手术结束时, 静脉注射生理盐水的对照组患者 MAP 和 HR 上升幅度显著大于注射帕瑞昔布钠和地佐辛的患者 ($P<0.05$), 提示帕瑞昔布钠和地佐辛发挥了镇痛抗炎的效果, 抑制外周和中枢敏化, 减少了对患者刺激作用。术后 2~48 h, 联合应用帕瑞昔布钠和地佐辛的患者 VAS 评分均低于单独使用帕瑞昔布钠的患者, 说明联合用药效果高于帕瑞昔布钠单独使用的镇痛疗效。但联合用药患者的不良反应发生率为 42.5%, 较帕瑞昔布钠单独用药患者有明显上升, 主要是患者呕吐、恶心、头晕等反应增多, 这可能是由于两种药物的同时使用, 导致镇痛高峰叠加^[18], 使患者体内药物残留较多, 从而导致患者不良反应的发生^[19]。

综上所述, 地佐辛与帕瑞昔布钠合用在乳腺癌根治术超前镇痛中有良好的应用效果优于单纯使用帕瑞昔布钠, 不会引发患者心血管反应的增多, 但有导致患者呕吐恶心、头晕等不良反应现象增加的趋势, 帕瑞昔布钠和地佐辛合用于超前镇痛的安全性还需进一步研究。

参考文献

- [1] Ratchanon S, Phaloprakarn C, Traipak K. Pain control in laparoscopic gynecologic surgery with/without preoperative (preemptive) parecoxib sodium injection: a randomized study[J]. J Med Assoc Thai, 2011, 94(10): 1164-1168.
- [2] 钱宏美, 张亚男, 张勇, 等. 三阴性乳腺癌的临床病理特征分析[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(11): 1196-1198.
- [3] 李斌, 李建华, 胡惠英, 等. 帕瑞昔布钠对乳腺癌患者术后镇痛效果和应激反应的影响[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, 4(2): 144-148.
- [4] Sun ZT, Yang CY, Cui Z, et al. Effect of intravenous dezocine on fentanyl-induced cough during general anesthesia induction: a double-blinded, prospective, randomized, controlled trial[J]. J Anesth, 2011, 25(6): 860-863.
- [5] 陈飞宇, 唐利立, 肖志. 中国湖南 2324 例乳腺癌临床特征及分子亚型分析[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11): 1404-1408.
- [6] 郑莹, 吴春晓, 吴凡. 中国女性乳腺癌死亡现况和发展趋势[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(2): 150-154.
- [7] DeSantis C, Siegel R, Bandi P, et al. Breast cancer statistics, 2011[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(6): 409-418.
- [8] 田延锋, 赵增仁, 李勇. 局部晚期乳腺癌保乳治疗的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(5): 582-586.
- [9] Zielinski J, Jaworski R, Smietanska I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of preemptive analgesia with bupivacaine in patients undergoing mastectomy for carcinoma of the breast[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(10): CR589-597.
- [10] PrakasitChirappapha, VisnuLohsiriwat, YouwanushKongdan, 等. 乳腺癌患者的局麻下前哨淋巴结活检[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(5): 547-550.
- [11] 于大朋, 曹明玉, 褚海辰. 帕瑞昔布钠超前镇痛对乳腺癌根治术患者心血管反应及术后疼痛的影响[J]. 广东医学, 2011, 32(3): 315-317.
- [12] 胡惠英, 李斌, 张传汉, 等. 帕瑞昔布钠联合镇痛对乳腺癌患者术后炎症及应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(4): 340-342.
- [13] Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention[J]. J Pain, 2011, 12(7): 725-746.
- [14] 周忠群, 王喜连, 陈素昌, 等. 地佐辛对瑞芬太尼闭环靶控输注麻醉的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2013, 41(4): 405-407.
- [15] 王允飞. 氟比洛芬酯超前镇痛用于乳腺癌根治术患者的临床观察[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(5): 521-525.
- [16] 李建华, 胡惠英, 李斌, 等. 帕瑞昔布钠对乳腺癌根治术后布托啡诺病人自控静脉镇痛时细胞免疫功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(7): 848-850.
- [17] 张敏, 孙莉. 帕瑞昔布钠超前镇痛在腹腔镜胆囊切除术中的应用[J]. 实用药物与临床, 2011, 14(2): 114-115.
- [18] Dockendorff C, Jin S, Olsen M, et al. Discovery of μ -opioid selective ligands derived from 1-aminotetralin scaffolds made via metal-catalyzed ring-opening reactions[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(4): 1228-1232.
- [19] 曹文超, 陈红, 王国年, 等. 帕瑞昔布钠超前镇痛对乳腺癌改良根治术患者白细胞介素-6 与 C 反应蛋白的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(6): 499-502.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 付葵. 乳腺癌根治术中联合应用帕瑞昔布钠与地佐辛超前镇痛的临床效果[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(11): 1543-1547. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.017

Cite this article as: FU K. Clinical efficacy of preemptive analgesia with combination use of parecoxib sodium and dezocine in radical mastectomy[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(11): 1543-1547. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.017