

- 硬化危险因素分析[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(5): 481-484.
- [12] 李小鹰. 阿司匹林在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床应用: 中国专家共识(2016)解读[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1): 4-6.
- [13] 余显霞, 曹蕾, 熊雪松, 等. 阿司匹林肠溶片联合阿托伐他汀钙片对糖尿病动脉粥样硬化的干预治疗研究[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(3): 358-360.
- [14] 解莹馨, 潘瑜, 陈佩华, 等. 阿司匹林对维持性血透合并糖尿病患者心脑血管事件发生风险的影响[J]. 中国临床医学, 2017, 24(5): 762-766.
- [15] 孙为鹏, 史凤磊, 朱淑珍, 等. 大剂量阿托伐他汀对糖尿病合并不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入术后血脂及炎症的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(1): 85-89.
- [16] 杨军, 许波, 冯维, 等. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗冠心病疗效及对血管内皮功能的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(3): 383-385.
- [17] 赵丽娜, 马国库, 高亚楠, 等. 阿司匹林联合阿托伐他汀治疗糖尿病并发动脉粥样硬化对血糖、血脂和氧化应激的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4): 357-361.
- [18] 宋婧, 刘爱学, 冯斯奕, 等. 超声检查评估2型糖尿病与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(1): 101-102.
- [19] 李丹, 孙冰, 于斌, 等. 血清总胆红素与糖尿病微血管并发症的相关研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(12): 1137-1141.

(收稿日期: 2020-05-17)

• 论著 •

帕瑞昔布钠在老年结肠癌根治术前应用对术后疼痛与免疫水平的影响

吕厚宽^a, 庄文辉^a, 刘晓晖^b, 郭泽才^b

(海南省海口市第三人民医院, a 药剂科, b 普外科, 571100)

【摘要】 目的 探讨帕瑞昔布钠在老年结肠癌根治术前应用对患者的疼痛与免疫指标的影响。**方法** 采用随机数字表将我院拟实施结肠癌根治手术的老年患者 118 例分为超前镇痛组(麻醉诱导前 30 min 给予静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg)、常规组(给予等量 0.9% 氯化钠注射液)各 59 例, 两组的麻醉方法一致, 术后均采用静脉自控镇痛; 对比两组患者手术时间、苏醒时间、拔管时间、镇痛泵按压次数、舒芬太尼用量、疼痛程度、躁动评分、T 淋巴细胞水平。**结果** 超前镇痛组的术后视觉模拟评分法(VAS)与常规组差异有统计学意义($P < 0.05$), 在术后 4 h、12 h 及 24 h 均低于常规组; 超前镇痛组的术后 RAMSAY 评分与常规组差异有统计学意义($P < 0.05$), 在术后即刻、术后 30 min 及术后 60 min 均高于常规组; 超前镇痛组的手术时间、苏醒时间、拔管时间与常规组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 超前镇痛组患者的镇痛泵按压次数、舒芬太尼用量均低于常规组($P < 0.05$); 术前, 超前镇痛组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 与常规组差异无统计学意义($P > 0.05$); 术后 12 h、24 h, 超前镇痛组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 测定值高于常规组($P < 0.05$); 超前镇痛组患者的不良反应发生率与常规组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 帕瑞昔布钠在老年结肠癌根治术前应用对于患者术后镇痛有一定的帮助, 同时可以减轻术后镇痛舒芬太尼用量及手术对患者免疫水平的影响。

【关键词】 结肠肿瘤; 术前用药法; 麻醉和镇痛; 老年人; 帕瑞昔布

DOI: 10. 3969/J. issn. 1672-6790. 2020. 04. 021

Effect of parecoxib sodium on postoperative pain and immune level in elderly patients undergoing radical mastectomy Lyu Houkuan*, Zhuang Wenhui, Liu Xiaohui, Guo Zecai (* Department of Pharmacy, Haikou Third People's Hospital, Haikou 571100, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of parecoxib sodium on pain and immune parameters in patients with colon cancer before radical surgery. **Methods** A prospective randomized study was conducted to classify 118

elderly patients who underwent radical prostatectomy in our hospital into a pre-existing analgesia group (administered parecoxib sodium 40 mg 30 min before anesthesia induction) and the conventional group (administer the same amount of normal saline). There were 59 cases in each group. The anesthesia methods were the same in both groups. All patients underwent intravenous analgesia. The operation time, recovery time, extubation time, analgesic pump compression, sufentanil dosage, pain degree, Agitation score, T lymphocyte level. **Results** The postoperative VAS scores of the preemptive analgesia group were significantly different from those of the conventional group ($P < 0.05$), and were lower than the conventional group at 4h, 12h, and 24h after surgery. The postoperative RAMSAY score and the conventional group in the preemptive analgesia group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). It was higher than the conventional group immediately after surgery, 30 minutes after operation and 60 minutes after operation. The operation time, recovery time and extubation time of the advanced analgesia group were compared with the conventional group. There was no statistical significance ($P > 0.05$). The number of analgesic pump presses and sufentanil in the patients with advanced analgesia were lower than those in the conventional group ($P < 0.05$). Before surgery, $CD3^+$, $CD4^+$ in the preemptive analgesia group, There was no significant difference between $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ compared with the conventional group ($P > 0.05$). At 12 h, 24 h postoperatively, the $CD3^+$ and $CD4^+/CD8^+$ values were higher in the patients with advanced analgesia than in the conventional group ($P < 0.05$); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the patients in the preemptive analgesia group and the conventional group ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of parecoxib sodium in the treatment of elderly colon cancer before surgery can help relieve postoperative analgesia of patients, and can reduce the effect of postoperative analgesic sufentanil and the impact of surgery on the patient's immune level.

[**Keywords**] Colonic neoplasms; Premedication; Anesthesia and analgesia; Aged; Parecoxib sodium

结肠癌根治术手术的术后切口疼痛更为严重^[1]。临床上外科手术的镇痛药大都是阿片类药物,虽然镇痛效果很好,但恶心、呕吐等不良胃肠反应明显,还会出现头晕等并发症^[2-3]。接受结肠癌根治性手术的老年患者越来越多,老人抵抗力差。帕瑞昔布钠是近年来应用较多的非甾体类抗炎药,可在周围和中枢神经系统发挥作用,通过阻碍环氧合酶2的表达,减少前列腺素的水平,增加疼痛阈值,从而起到镇痛作用^[4-5]。阿片类药物有时不适合老年患者^[6]。本研究分析老年结肠癌根治术前应用帕瑞昔布钠对患者的疼痛、免疫指标的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采取前瞻性随机研究方法将我院拟实施结肠癌根治手术的老年患者118例分为超前镇痛组(麻醉诱导前30 min给予静脉注射帕瑞昔布钠40 mg)、常规组(给予等量0.9%氯化钠注射液)各59例,选取时间2016年3月至2019年7月。超前镇痛组年龄范围60~83岁,年龄(69.3 ± 5.0)岁;男33例,女26例;美国麻醉师协会(ASA)分级:I级10例、II级26例、III级23例;体质指数(BMI)(23.0 ± 2.4) kg/m^2 ;其中吸烟22例、饮酒27例;合并高血压15例、糖尿病6例。常规组年龄范围60~80岁,年龄(70.0 ± 5.7)岁;男30例,女29例;ASA分级:I级13例、II级28例、III级18例;BMI

为(22.8 ± 2.0) kg/m^2 ;其中吸烟20例、饮酒24例;合并高血压19例、糖尿病8例。两组患者的年龄、性别、ASA分级、BMI、吸烟、饮酒、合并疾病情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)手术前患者经结肠镜取活组织经病理学活检确诊为结肠癌,TNM分期I—III期;(2)所有患者均接受结肠癌根治性手术,均为择期手术;(3)由同一组医护人员实施手术;(4)美国麻醉医生协会(ASA)分级:I—III级;(5)经我院伦理委员会批准,患者手术前均签署知情同意书。排除标准:(1)发生急性肠梗阻、肠穿孔的患者;(2)药物滥用史、过敏病史;(3)既往具有开腹手术史;(4)有哮喘病史、肥胖;(5)血液系统疾病;(6)已经发生肿瘤远处转移。

1.3 方法

1.3.1 麻醉及手术方法 所有患者均行全身麻醉,诱导麻醉使用0.03 mg/kg咪达唑仑,1.5 mg/kg丙泊酚和4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼。行气管插管。维持麻醉用2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 异丙酚,0.1~0.25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的舒芬太尼,使用维库溴铵来维持肌肉松弛,行1.0 MAC七氟醚吸入。手术结束时,停止使用麻醉药。术后,静脉注射芬太尼静脉自控镇痛。超前镇痛组在麻醉诱导前静脉注射40 mg帕瑞昔布钠,常规组则注射等量的0.9%氯化钠注射液。

1.3.2 观察指标 对比不同时间点(术后 2 h、术后 4 h、术后 12 h、术后 24 h、术后 48 h)两组患者的术后疼痛评分(疼痛评分采用视觉模拟疼痛量表^[7]进行评价,满分 10 分,最低 0 分,评分越高患者的疼痛程度越严重);两组患者的术后躁动评分(采用 RAMSAY 评分标准^[8]:1 分为烦躁;2 分为安静合作;3 分为嗜睡,听从指令 4 分为睡眠状态能被唤醒;5 分为呼唤反应迟钝;6 分为呼唤不醒;2~4 分为镇静满意,5~6 分为镇静过度)。

记录手术过程中手术时间、苏醒时间、拔管时间,密切关注镇痛泵按压次数和舒芬太尼用量。

分别于术前、手术后 12 h、24 h 抽取其外周静脉血 3 mL,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞水平使用 GuavaEasyCyte TM 8HT 型流式细胞仪(购自美国 Beckman Coulter 公司)测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 处理数据,两组患者的视觉模拟评分法(VAS)、RAMSAY 评分、T 淋巴细胞等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验、重复测量的方差分析法;两组的性别、ASA 分级等计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的术后镇痛效果对比 超前镇痛组的术后 VAS 评分与常规组差异有统计学意义($P < 0.05$),在术后 4 h、12 h 及 24 h 均低于常规组。见表 1。

2.2 两组患者的术后 RAMSAY 评分对比 超前镇痛组的术后 RAMSAY 评分与常规组差异有统计学意义($P < 0.05$),在术后即刻、术后 30 min 及术后 60 min 均高于常规组。见表 2。

2.3 两组患者的手术过程及术后镇痛相关指标 超前镇痛组的手术时间、苏醒时间、拔管时间与常规组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);超前镇痛组患者的镇痛泵按压次数、舒芬太尼用量均低于常规组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者的 T 淋巴细胞对比 术前,超前镇痛组的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 与常规组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 12 h、24 h,超前镇痛组患者的 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 测定值高于常规组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 安全性对比 超前镇痛组患者的不良反应发生率与常规组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 1 两组患者的视觉模拟评分法评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	术后 2 h	术后 4 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
常规组	59	2.74 ± 0.82	3.94 ± 0.88	4.10 ± 0.93	3.64 ± 0.85	2.94 ± 0.71
超前镇痛组	59	2.60 ± 0.77	3.20 ± 0.90 ^a	3.41 ± 0.85 ^a	3.16 ± 0.79 ^a	2.70 ± 0.68

注: $F_{\text{组间}} = 5.640, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 21.336, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 9.537, P_{\text{交互}} < 0.001$;与常规组比较,^a $P < 0.05$

表 2 两组患者的 RAMSAY 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	术后即刻	术后 30 min	术后 60 min	术后 120 min
常规组	59	2.33 ± 0.39	2.13 ± 0.40	2.07 ± 0.41	1.76 ± 0.28
超前镇痛组	59	2.63 ± 0.40 ^a	2.40 ± 0.38 ^a	2.21 ± 0.33 ^a	1.87 ± 0.30

注: $F_{\text{组间}} = 4.428, P_{\text{组间}} = 0.001; F_{\text{时间}} = 9.160, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{交互}} = 4.061, P_{\text{交互}} = 0.004$;与常规组比较,^a $P < 0.05$

表 3 两组患者的手术过程指标及术后镇痛相关指标的情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间(min)	苏醒时间(min)	拔管时间(min)	镇痛泵按压次数(次/24 h)	舒芬太尼用量(μg)
常规组	59	158.0 ± 18.4	12.8 ± 3.0	8.0 ± 1.8	18.2 ± 4.7	833.0 ± 96.2
超前镇痛组	59	163.9 ± 16.2	13.4 ± 2.9	8.3 ± 1.6	10.5 ± 3.9	786.3 ± 61.8
<i>t</i> 值		1.849	1.105	0.957	-9.684	-3.137
<i>P</i> 值		0.067	0.272	0.341	<0.001	0.002

表 4 两组患者的 T 淋巴细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)			CD4 ⁺ (%)		
		术前	术后 12 h	术后 24 h	术前	术后 12 h	术后 24 h
常规组	59	64.1 ± 4.5	53.8 ± 4.6	56.4 ± 4.8	37.1 ± 4.3	32.6 ± 3.2	34.1 ± 4.4
超前镇痛组	59	63.3 ± 5.8	57.0 ± 5.2	59.1 ± 5.0	36.6 ± 4.0	33.8 ± 4.0	34.7 ± 4.3
t 值		-0.837	3.540	2.992	-0.654	1.799	0.749
P 值		0.404	0.001	0.003	0.514	0.075	0.455

组别	例数	CD8 ⁺ (%)			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
		术前	术后 12 h	术后 24 h	术前	术后 12 h	术后 24 h
常规组	59	25.2 ± 3.1	27.3 ± 3.3	26.6 ± 3.0	1.47 ± 0.20	1.19 ± 0.18	1.35 ± 0.18
超前镇痛组	59	25.7 ± 2.4	26.2 ± 2.8	26.9 ± 2.7	1.42 ± 0.16	1.30 ± 0.15	1.43 ± 0.17
t 值		0.980	-1.952	0.571	-1.499	3.606	2.482
P 值		0.329	0.053	0.569	0.136	<0.001	0.015

表 5 两组患者不良反应对比

组别	例数	恶心呕吐(例)	嗜睡(例)	头晕(例)	尿潴留(例)	不良反应[例(%)]
常规组	59	1	2	0	1	4(6.78)
超前镇痛组	59	3	4	1	0	8(13.56)

注:两组不良反应对比, $\chi^2 = 1.484, P = 0.223$

3 讨论

由于老年患者的特殊身体状况,其对疼痛的耐受性较差。手术过程产生的刺激可影响神经、内分泌和免疫功能,影响患者健康。因此,有效的镇痛方法对患者手术中的安全及预后质量均提供一定保障^[9-10]。有显著镇痛作用的药物有阿片类药物,起作用确切,但不良反应显而易见^[11]。帕瑞昔布是一类选择性环氧合酶-2 抑制剂,镇痛作用被临床认可^[12-13]。本研究针对帕瑞昔布钠对患者的疼痛、免疫指标的影响进行了分析。

术前镇痛可在整个伤害感受刺激过程中阻止疼痛信号的传递,防止周围损伤脉冲向中心传递和传导,从而减轻术后疼痛^[14-15]。研究结果表明,超前镇痛组术后 4 h、12 h 和 24 h 的 VAS 评分比常规组低。超前镇痛组的术后 RAMSAY 评分与在手术后 30 min 和手术后 60 min 均显著高于常规组。帕瑞昔布钠是选择性的 COX-2 抑制剂,能够使外周和中枢释放的 COX-2 量大幅减少,防止炎症介质和疼痛刺激向中枢传播,还可减少胃肠道和其他不良反应。研究结果^[16-17]表明,超前镇痛组患者舒芬太尼的用量与镇痛泵按压次数显著较常规组低。帕瑞昔布钠通过减少局部和脊髓背角释放前列腺素来实施镇痛

效果,舒芬太尼的作用靶点是阿片受体。两种药物共同应用可发挥协同作用,增强了止痛效果。

围手术期中,有许多影响人体免疫功能的因素,如麻醉剂、手术创伤和术后疼痛等^[18]。淋巴细胞主要由 T 细胞的不同亚群组成,细胞免疫是由淋巴细胞介导的,例如 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺,可以在一定程度上对免疫功能进行评估^[19]。超前镇痛组患者在术后 12 h、24 h 的 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于常规组,表明帕瑞昔布钠除用于镇痛外,一定程度上还发挥保护机体免疫功能的作用,在手术结束后,两组的免疫功能均较术前降低,分析原因是麻醉药的使用和手术刺激影响了机体免疫功能。

阿片类药物等进行镇痛,尽管止痛效果较理想,但大量应用阿片类药物会导致呼吸抑制、肠胃不适等不良反应。同时,还易出现药物依赖^[20]。本研究在老年结肠癌根治术前应用帕瑞昔布钠在手术致使疼痛前来预防疼痛,此药阻止了 COX-2 的合成途径减少了花生四烯酸的生成,进而使体内前列腺素水平减少,发挥抗炎和镇痛作用。且胃肠道的安全性较高。老年患者更加耐受,对免疫功能也有一定的改善作用。

综上所述,帕瑞昔布钠在老年结肠癌根治术前

应用对于患者术后镇痛有一定的帮助,同时可以减轻术后镇痛舒芬太尼用量及手术对患者免疫功能的影响。

参考文献

- [1] 李金凤,李南,王慧英. MDT模式在结肠癌根治术患者围手术期中的应用效果[J]. 癌症进展,2019,17(12): 1485-1488.
- [2] BERTELSEN C A, LARSEN H M, NEUENSCHWANDER A U, et al. Long-term functional outcome after right-sided complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a population-based questionnaire study[J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(9): 1063-1072.
- [3] HORITA E, TAKAHASHI Y, TAKASHIMA K, et al. Effectiveness of scheduled postoperative intravenous acetaminophen for colon cancer surgery pain[J]. J Pharm Health Care Sci, 2018, 4(1): 19-22.
- [4] HAYASHI K, MURATA K, NAITO A, et al. A case of resection of obstructive colon cancer associated with aspiration pneumonia, under combined epidural-spinal anesthesia[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2017, 44(12): 1970-1973.
- [5] 付晓玲,刘俐. 帕瑞昔布钠用于结直肠癌根治术多模式镇痛对患者疼痛和免疫抑制的影响[J]. 现代消化及介入诊疗,2019,24(1): 13-16.
- [6] 韩庆波,刘洋,王振华,等. 帕瑞昔布+右美托咪定对胸腔镜手术麻醉恢复期全身炎症及氧化应激反应的影响[J]. 海南医学院学报,2019,25(10): 65-69.
- [7] MAYUR N, DAS A, BISWAS H, et al. Effect of clonidine as adjuvant in thoracic paravertebral block for patients undergoing breast cancer surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. Anesth Esays Res, 2017, 11(4): 864-870.
- [8] 沈宵,周岳娟,胡洁茹,等. 两种镇痛方案在结肠癌微创手术患者中的应用效果对比[J]. 现代实用医学, 2018, 30(10): 48-50.
- [9] AKAGAWA S, HOSOGI H, YOSHIMURA F, et al. Mesenteric excision for esophageal cancer surgery: based on the concept of mesotracheoesophagus[J]. Int Cancer Conf J, 2018, 7(4): 117-120.
- [10] 沈乃营,张天政,刘昌,等. 腹腔镜结肠癌根治术对早期结肠癌术后近期复发的影响[J]. 中国现代普通外科进展,2017,20(6): 435-439.
- [11] SØNDERGAARD J, CHRISTENSEN H N, IBSEN R, et al. Healthcare resource use and costs of opioid-induced constipation among non-cancer and cancer patients on opioid therapy: A nationwide register-based cohort study in Denmark[J]. Scand J Pain, 2017, 15(1): 83-90.
- [12] ARMSTRONG P, WILKINSON P, MCCORRY N K. Use of parecoxib by continuous subcutaneous infusion for cancer pain in a hospice population[J]. BMJ Support Palliat Care, 2017, 8(1): 1-8.
- [13] YU Q Y, YU Q L, WU L, et al. Validated stability-indicating RP-HPLC method for the determination of parecoxib sodium and degradation impurities in bulk drug[J]. Curr Pharm Anal, 2017, 13(3): 1-6.
- [14] UEMATSU D, AKIYAMA G, SUGIHARA T, et al. Transanal total pelvic exenteration: pushing the limits of transanal total mesorectal excision with transanal pelvic exenteration[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(6): 647-648.
- [15] WERSOCKI E, BEDSON J, CHEN Y, et al. Comprehensive systematic review of long-term opioids in women with chronic noncancer pain and associated reproductive dysfunction (hypothalamic-pituitary-gonadal axis disruption)[J]. Pain, 2017, 158(1): 8-16.
- [16] ZHOU Z G, CHEN J B, QIU H B, et al. Parecoxib prevents complications in hepatocellular carcinoma patients receiving hepatic transarterial chemoembolization: A prospective score-matched cohort study[J]. Oncotarget, 2016, 7(19): 27938-27945.
- [17] QI Z, MIN S. Sufentanil attenuates oxaliplatin cytotoxicity via inhibiting connexin 43-composed gap junction function[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(1): 943-948.
- [18] ZHANG W, LI K, LIU F, et al. Application of multimodal analgesia in radical gastrectomy for gastric cancer patients: a prospective nonrandomized controlled study[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2017, 20(3): 270-276.
- [19] ROXBURGH CS, SHIA J, VAKIANI E, et al. Potential immune priming of the tumor microenvironment with FOLFOX chemotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 7(6): 10-15.
- [20] 程财清,任何,施斌,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.

(收稿日期:2020-04-30)