

环氧合酶抑制剂对保乳根治术患者瑞芬太尼输注引起痛觉超敏的影响

许冬妮, 卢桢楠, 王 志, 彭书峻

(中山大学孙逸仙纪念医院麻醉科, 广东广州 510120)

摘 要:【目的】观察环氧合酶-1 抑制剂和环氧合酶-2 抑制剂能否防治乳腺癌保乳根治术患者瑞芬太尼持续输注引起的痛觉超敏。【方法】选择年龄在 30~65 岁之间 ASA I ~ II 级择期在全麻下行单侧乳腺癌保乳根治术的女性患者 64 例为研究对象,按照预处理的不同随机分为完全空白对照组(C 组),瑞芬太尼组(R 组),COX-2 抑制剂帕瑞昔布+瑞芬太尼组(PR 组),COX-1 抑制剂酮咯酸+瑞芬太尼组(KR 组),每组各 16 例。C 组患者手术全程输注等容量外观的生理盐水;R 组患者在瑞芬太尼开始泵注前 15 min 静脉注射同等容量和外观的生理盐水;PR 组患者在瑞芬太尼开始泵注前 15 min 静脉注射 40 mg 帕瑞昔布钠;KR 组患者在瑞芬太尼开始泵注前 15 min 静脉注射 30 mg 酮咯酸。观察指标包括拔管后 5 min(VAS1)、15 min(VAS2)、30 min(VAS3)、60 min(VAS4)的视觉模拟评分(VAS 评分),拔管后追加补偿镇痛的剂量和次数。【结果】① R 组 VAS1 评分显著高于 PR 组、KR 组和 C 组(P 值分别为 $P < 0.001$, $P = 0.035$, $P = 0.020$);R 组 VAS2 评分显著高于 PR 组和 KR 组(P 值分别为 $P = 0.001$, $P = 0.024$)。各组间 VAS3 和 VAS4 评分不存在统计学差异。② PR 组在 VAS1 评分时点需要追加补偿镇痛的人次少于 R 组和 KR 组 (P 值分别为 $P = 0.001$, $P = 0.023$),在 VAS2 评分时点需要追加补偿镇痛的人次少于 R 组 ($P = 0.007$);在 VAS3 和 VAS4 评分时点需要追加补偿镇痛的人次各组间不存在统计学差异。【结论】①单侧乳腺癌保乳根治术患者持续输注瑞芬太尼能够引起痛觉超敏。②帕瑞昔布及酮咯酸预处理可减少瑞芬太尼持续输注引起的痛觉超敏。③帕瑞昔布组术后需要追加镇痛的患者明显少于酮咯酸组和瑞芬太尼组,提示 COX-2 抑制剂降低痛觉超敏的作用可能比 COX-1 的抑制剂更强。

关键词: 痛觉超敏;瑞芬太尼;帕瑞昔布;酮咯酸

中图分类号: R441.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2016)03-0423-05

Effects of COX Inhibition on Hyperalgesia Inducing by Remifentanyl Infusion after Mastectomy

XU Dong-ni, LU Ya-nan, WANG Zhi, PENG Shu-ling

(Department of Anesthesiology, The Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: Peng Shu-ling, E-mail: pslmzk@yahoo.com.cn

Abstract:【Objective】To investigate the effects of COX-2 (parecoxib) and COX-1 (ketorolac) inhibition on hyperalgesia, which was induced by remifentanyl infusion in patients after mastectomy. 【Methods】A total of 64 patients (aged 30-65, ASA I - II) undergoing selective protective and radical operation of mastocarcinoma were enrolled in this study. The patients were equally divided into four groups in random. There were 16 patients in each group (Group C, Group R, Group PR, and Group KR). Patients in group C and group R were given an equal volume of NS (0.9% NaCl Saline NS). And patients in group C did not receive remifentanyl infusion during the whole surgery procedure. For patients in group PR, Parecoxib 40 mg were administrated as pretreatment by intravenous injection before remifentanyl infusion, while 30 mg Ketorolac for the patients in group KR. The degree of patients' postoperative pain after extubation was evaluated at four time spots (using VAS score). The dose and frequency of analgesic drugs supplement were observed and recorded. 【Results】①The VAS1 score in group R is remarkably higher than that in group C, group

收稿日期: 2015-12-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(30772091)

作者简介: 许冬妮, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 疼痛与麻醉学, E-mail: sissisu@163.com; 彭书峻, 通信作者, 博士, 主任医师, 研究方向: 疼痛与麻醉学, E-mail: pslmzk@yahoo.com.cn

PR and KR ($P = 0.020$, $P < 0.001$, $P = 0.035$). The VAS2 score in group is statistically higher than that of group PR and KR ($P = 0.001$, $P = 0.024$). The VAS3 and VAS4 scores among the four groups were not statistically different. ②The need of analgesics in group PR at VAS1 was remarkably less than that in group R and KR ($P = 0.001$, $P = 0.023$). And the need of analgesics in group PR at VAS2 was remarkably less than that in Group R ($P = 0.007$). The need for analgesics among four groups at VAS3 and VAS4 were not statistically significant. 【Conclusion】①Infusion of Remifentanyl during mastectomy can elicit pain sensitivity owing to opioid-induced hyperalgesia (OIH). ②Pretreatment with parecoxib or ketorolac can attenuate OIH in some extent. ③Compared with Group KR, the patients in Group PR needed less supplementary analgesics. Therefore COX-2 inhibition is much better than COX-1 inhibition in reducing hyperalgesia.

Key words: opioid-induced hyperalgesia; remifentanyl; parecoxib; ketorolac

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(3):423-427; 432]

阿片类药物是疼痛治疗最常用的药物之一,但是越来越多的文献认为阿片类药物的使用可能会降低痛阈从而在阿片类药物作用消失以后引起阿片类药物相关的痛觉超敏 (Opioid-induced hyperalgesia, OIH)^[1-2]。手术中大剂量阿片类药物的使用,可能会让痛觉超敏的情况更严重,从而增加术后疼痛治疗的困难^[3]。如何避免手术后的病人出现阿片类药物相关的痛觉超敏,这是临床医生必须要重视的问题。有研究认为 NMDA 受体的活化是 μ 受体激动剂导致痛觉超敏最重要的机制^[4]。环氧合酶抑制剂 (cyclooxygenase inhibition, COX 抑制剂) 能够通过阻断 NMDA 受体的激活减少 OIH 的发生^[5]。但是,在现有的大量文献中,COX 抑制剂对 OIH 的影响多是在健康志愿者身上进行的,疼痛模型以电刺激模型和冷加压模型为主,这与以电烧、切割伤害,炎性疼痛为主的真正的手术后疼痛有明显的区别。而部分以真实临床病例为研究对象的试验中,仅仅探讨了 COX 抑制剂减轻 OIH 的可能性,并没有研究 COX-1 抑制剂和 COX-2 抑制剂在其中的作用。因此,本研究选择了 ASA I ~ II 级择期在全麻下行单侧乳腺癌保乳根治术的女性患者为研究对象,观察 COX-1 抑制剂和 COX-2 抑制剂能否防治手术后的 OIH。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

选择 2014 年 9 月到 2015 年 4 月在我院施行择期全身麻醉下行单侧乳腺癌保乳根治术的女性患者 64 例,ASA 评级 I ~ II 级,年龄大于 30 周岁,小于 65 周岁。所有入选的病例均已签署试验知情同意书,无高血压、糖尿病,无心、肺及脑等重要脏器功能不全,无精神类疾病症状及相关服药史,排

除语言沟通障碍的病例;随机分成 4 组,每组 16 例。按照预处理的不同,4 组分别为完全空白对照组(C 组),瑞芬太尼组(R 组),COX-2 抑制剂预处理组帕瑞昔布+瑞芬太尼组 (PR 组),COX-1 抑制剂预处理组酮咯酸+瑞芬太尼组 (KR 组),每组各 16 例。C 组患者手术全程输注等容量外观的生理盐水;R 组患者在瑞芬太尼开始泵注前 15 min 静脉注射同等容量和外观的生理盐水;PR 组患者在瑞芬太尼开始泵注前 15 min 静脉注射 40 mg 帕瑞昔布钠;KR 组患者在瑞芬太尼开始泵注前 15 min 静脉注射 30 mg 酮咯酸。每位患者均于手术前一天访视时告知如何进行 VAS (视觉模拟评分 Visual Analogue Scales) 评分。

1.2 麻醉方法

所有患者常规禁食禁水 8 h,麻醉前 0.5 h 予苯巴比妥钠 0.1 和阿托品 0.5 mg 肌注,术中监测心率、无创血压、心电图、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压和七氟醚呼气末浓度。麻醉诱导采用丙泊酚 TCI (Target-Controlled Infusion) 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$,七氟醚 5% (氧气 4 L/min) 吸入 3 min 和顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg 快速诱导。插管后 5 min 开始泵注瑞芬太尼 TCI 2 ng/mL,泵注时间 1 h,术中以七氟醚维持麻醉深度,脑电指数 narcotrend 数值在 40 ~ 70 之间。术毕前 5 min 停止吸入七氟醚,氧流量保持在 1 L/min,术后将氧流量调至 5 L/min 冲洗气道,当患者开始出现四肢有目的活动,吞咽,呛咳,听指令睁眼以后,拔出气管导管;拔管后即刻所有患者按照我院常规连接静脉镇痛泵,配方为:氟比洛芬酯 4 mg/kg。

1.3 试验流程

本临床试验分为预处理阶段,气管插管诱导期,麻醉维持期和术后苏醒期 4 个阶段,4 组随机入组的患者在不同阶段有不同的处理措施和观察

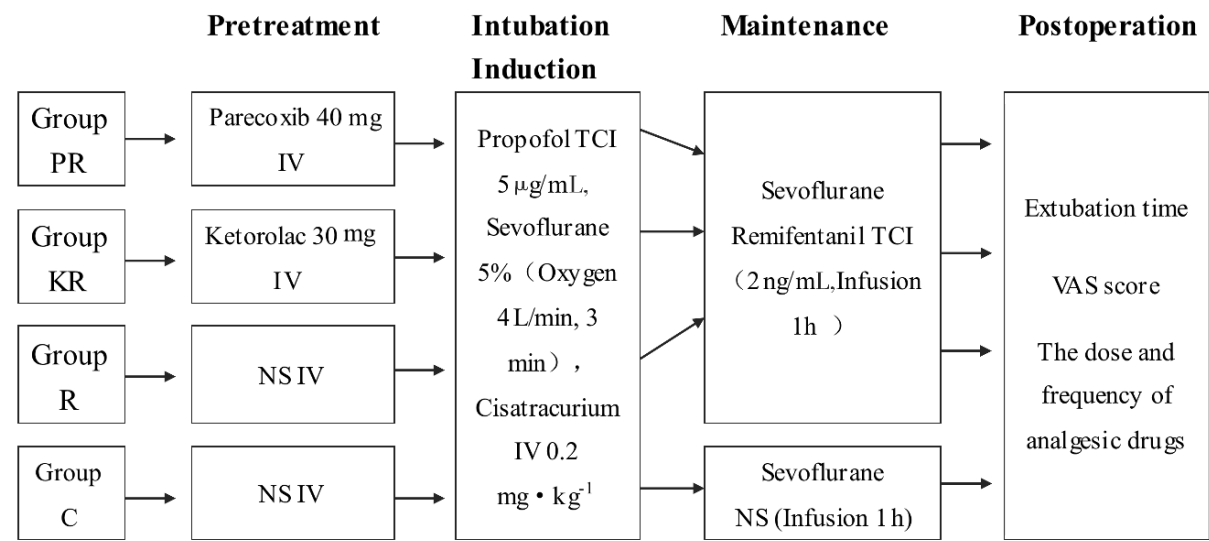


图 1 试验流程图

Fig.1 The flow chat of the Test

指标(图 1)。

1.4 观察指标

记录患者入手术室后 5 min 基础值(T₁)、插管后即刻(T₂)、手术切皮后即刻(T₃)、拔管后即刻(T₄) 的心率 (heart rate,HR)、平均动脉压(Mean Arterial Pressure, MAP)和拔管时间。由另外的恢复室医生评估并记录患者苏醒后的 VAS 评分。苏醒后 5、15、30、60 min 分别进行 VAS 评分,分别记为 VAS1、VAS2、VAS3、VAS4。VAS1≥4 分,给予曲马多 1 mg/kg IV;VAS2≥4 分,再给予曲马多 1 mg/kg IV;VAS3≥4 分,给予芬太尼 1 μg/kg IV。记录患者拔管后 1 h 内的 VAS 评分和补偿镇痛药追加次数。患者不良反应由镇痛查房医师观察,随访至术后 48 h。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,进一步两两比较选择 Bonferroni 法分析,计数资料采用 Pearson Chi-Square 分析,进一步两两比较选择 Bonferroni 法分析。

2 结 果

2.1 一般临床资料

4 组患者在年龄、体质量、手术时间和拔管时间上没有统计学差异,*P* 值为 0.893,0.362,0.812,0.307(表 1)。

2.2 血流动力学分析

在 T₁、T₂ 时点,各组间 HR 和 MAP 没有统计学差异。在 T₃ 时点,各组间 MAP 没有统计学差异,HR 存在统计学差异,*P* 值为 0.001;进一步两两比较,C 组心率高于 PR 组、PK 组和 R 组,*P* 值分别为 0.001,0.023,0.015,存在统计学差异。在 T₄ 时点,各组间 HR 和 MAP 存在统计学差异,*P* 值为 0.014,0.006;进一步两两比较,R 组心率高于 PR 组和 KR 组,*P* 值分别为 0.026,0.030;R 组 MAP 高于 PR 组和 KR 组,*P* 值分别为 0.024,0.010,存在统计学差异(表 2、图 2、图 3)。

2.3 术后疼痛及处理情况分析

表 1 一般情况及手术情况表

Table 1 General information and surgery information

	Group PR(<i>n</i> = 16)	Group KR(<i>n</i> = 16)	Group R(<i>n</i> = 16)	Group C(<i>n</i> = 16)	<i>F</i>	<i>P</i>
Age/years	49.6 ± 12.3	48.9 ± 6.9	51.3 ± 9.9	49.3 ± 7.7	0.204	0.893
Body mass/kg	55.3 ± 7.9	54.9 ± 4.4	58.3 ± 8.7	54.1 ± 6.7	1.087	0.362
Duration of surgery/min	158.8 ± 29.2	151.9 ± 31.9	162.2 ± 30.1	157.2 ± 30.4	0.318	0.812
Extubation time/min	8.7 ± 4.0	8.9 ± 3.9	11.3 ± 5.2	9.1 ± 5.1	1.228	0.307

表 2 四组患者 HR 和 MAP 变化情况表

Table 2 The variety of heart rate and mean arterial pressure in four groups

		Group PR(n=16)	Group KR(n=16)	Group R(n=16)	Group C(n=16)	F	P
HR/min	T1	81.6 ± 12.7	82.0 ± 12.8	77.7 ± 11.1	78.3 ± 10.7	0.542	0.655
	T2	72.1 ± 10.5	71.3 ± 10.7	76.3 ± 11.8	74.8 ± 9.0	0.762	0.520
	T3	66.0 ± 4.8	68.4 ± 5.4	68.0 ± 6.9	75.9 ± 7.0	6.044	0.001
	T4	75.3 ± 11.0	75.4 ± 11.3	86.4 ± 11.6	79.9 ± 8.4	3.860	0.014
MAP/mmHg	T1	90.0 ± 10.1	89.6 ± 9.9	93.0 ± 6.8	94.0 ± 5.4	1.112	0.351
	T2	82.6 ± 10.9	81.3 ± 11.2	86.6 ± 10.9	85.0 ± 10.8	0.751	0.526
	T3	77.2 ± 8.5	79.6 ± 9.1	76.3 ± 10.7	81.4 ± 9.6	0.953	0.421
	T4	87.2 ± 9.1	86.1 ± 8.9	97.5 ± 8.5	88.8 ± 11.9	4.523	0.006

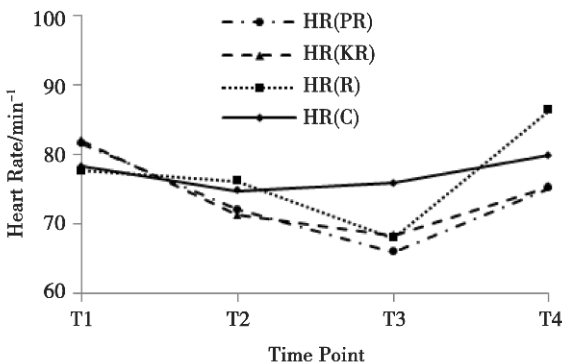


图 2 四组患者 HR 变化示意图
Fig.2 The variety of heart rate in four groups

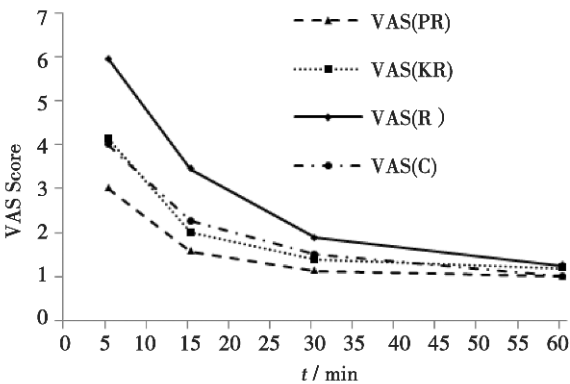


图 4 术后 VAS 评分示意图
Fig.4 The postoperative VAS score

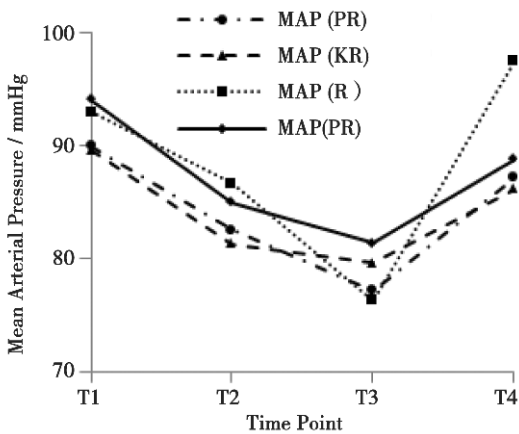


图 3 四组患者 MAP 变化示意图
Fig.3 The variety of mean arterial pressure in four groups

各组间 VAS3 和 VAS4 评分没有统计学差异, VAS1 和 VAS2 评分存在统计学差异, P 值为 < 0.001 、 0.002 。进一步两两比较, R 组 VAS1 评分高于 PR 组, KR 组和 C 组, P 值分别为 $P < 0.001$ 、

表 3 四组间患者 VAS 评分情况表

Table 3 The Postoperative VAS score in four groups

	Group PR (n=16)	Group KR (n=16)	Group R (n=16)	Group C (n=16)	F	P
VAS1	3.00 ± 1.46	4.13 ± 1.71	5.94 ± 2.08	4.00 ± 1.86	7.452	<0.001
VAS2	1.56 ± 1.03	2.00 ± 1.32	3.43 ± 1.75	2.25 ± 1.24	5.569	0.002
VAS3	1.12 ± 0.89	1.38 ± 0.72	1.88 ± 1.20	1.50 ± 0.97	1.697	0.177
VAS4	1.00 ± 0.73	1.19 ± 0.54	1.25 ± 0.85	1.00 ± 0.63	0.541	0.656

0.035、0.020; R 组 VAS2 评分高于 PR 组和 KR 组, P 值分别为 0.001、0.024, 存在统计学差异(表 3, 图 4)。

2.4 各组间追加镇痛人次的情况分析

VAS1 和 VAS2 时点, 四组间追加镇痛的人次存在统计学差异, P 值分别为 0.004、0.042。进一步两两比较, VAS1 评分时点, PR 组需要追加镇痛的人次少于 KR 组和 R 组, P 值分别为 0.023、0.001; VAS2 评分的时点, PR 组需要追加镇痛的人次少于 R 组, P 值为 0.007, 存在统计学差异。VAS3 和

表 4 四组间追加镇痛人次情况表

Table 4 The frequency of analgesic drugs supplement in four groups n(%)

	Group PR (n = 16)	Group KR (n = 16)	Group R (n = 16)	Group C (n = 16)	χ^2	P
VAS1	2(12.5)	9(56.25)	12(75)	7(43.75)	13.2	0.004
VAS2	0(0)	2(12.5)	6(37.5)	4(25)	8.205	0.042
VAS3	0(0)	0(0)	1(6.25)	0(0)	3.048	0.384
VAS4	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	/	/

表 5 四组患者术后不良反应情况表

Table 5 The side effects after operation in four groups

	Group PR	Group KR	Group R	Group C	χ^2	P
Nausea	3/16	3/16	4/16	2/16	0.821	0.845
Vomit	1/16	0/16	1/16	1/16	1.049	0.789
Pruritus	1/16	1/16	2/16	0/16	2.133	0.545

VAS4 时点, 各组间追加镇痛的人次不存在统计学差异(表 4)。

2.5 四组患者术后不良反应情况分析

四组间恶心、呕吐、瘙痒等术后不良反应发生率没有统计学差异, P 值分别为 0.845、0.789、0.545(表 5)。

3 讨 论

阿片类药物是临床疼痛治疗最常用的药物, 阿片类药物相关的痛觉超敏(OIH)也引起了广泛的关注。NMDA 受体的活化被认为是 α 受体激动剂导致痛觉超敏最重要的机制之一, 而内源性阿片样物质不参与阿片类药物引起的痛觉超敏的调节, 阻断 NMDA 受体的活化就有可能防止痛觉超敏的发生^[4]。在 Joly 等^[6]的试验中, 已经证实预先使用小剂量的氯胺酮可以防止瑞芬太尼持续输注引起的痛觉超敏。那么, 环氧合酶(COX)抑制剂可能通过阻断对 NMDA 受体的激活从而减少痛觉超敏的发生。在 Lenz 和 Troster 等^[5,7]的研究中, 通过对健康志愿者构建疼痛模型, 分别证实了 COX 抑制剂可以通过拮抗 NMDA 受体的激活从而减少痛觉超敏的发生。在他们的研究中, 疼痛模型是通过冷加压试验和电刺激在健康志愿者身上构建的; 这与真实的手术疼痛模型有区别, 在健康志愿者身上观察到的现象能否直接推论到具体的临床手术中呢? 围术期伤害性信息包括两部分, 一是手

术切割牵拉操作直接引起的伤害性刺激, 二是创伤组织的炎症反应和手术创伤引起的脊髓疼痛结构的改变。因此, 本研究选择了手术条件易于均衡的行单侧乳腺癌保乳术的患者为研究对象。

在 Xuerong 等^[8]的研究中指出, 非选择性的 COX 抑制剂氯诺昔康可以减轻芬太尼相关的痛觉超敏。那么究竟是 COX-1 抑制剂还是 COX-2 抑制剂通过拮抗 NMDA 受体的激活从而减少 OIH 的发生还是两者都可以? 本研究选择了分别采用帕瑞昔布和酮咯酸预处理, 观察 COX-1 抑制剂与 COX-2 抑制剂是否都能够减轻瑞芬太尼在乳腺癌保乳根治术中持续输注引起的痛觉超敏。帕瑞昔布是高选择性的 COX-2 抑制剂, 它对 COX-2 的作用选择性是 COX-1 的 375 倍; 而酮咯酸是高选择性的 COX-1 抑制剂, 它对 COX-1 的作用选择性是 COX-2 的 6 倍^[9-10]。

在本研究中发现, 瑞芬太尼持续输注能够减慢乳腺癌保乳术患者手术中的心率, 但不引起血压的明显下降; 术前采取帕瑞昔布和酮咯酸预处理, 可以使瑞芬太尼持续输注的乳腺癌保乳术患者在围拔管期, 心率和血压更加趋于平稳。对单侧乳腺癌患者的术后早期 VAS 评分显示单侧乳腺癌保乳术患者行小剂量瑞芬太尼持续输注可以引起痛觉超敏, 帕瑞昔布及酮咯酸预处理可减少瑞芬太尼持续输注引起的痛觉超敏。帕瑞昔布组术后需要追加镇痛的患者明显少于酮咯酸组和瑞芬太尼组, 提示 COX-2 抑制剂降低痛觉超敏的作用可能比 COX-1 的抑制剂更强。这与 Lenz 和 Troster 的研究结果一致^[5,7], 表明瑞芬太尼不单在健康志愿者, 在手术患者中持续输注也会引起痛觉超敏的发生。手术患者通过 COX 抑制剂的预处理可以有效减少痛觉超敏的发生, 其中 COX-2 抑制剂更有效。高选择性的 COX-1 抑制剂与 COX-2 抑制剂都可以降低痛觉超敏的发生, 但是其强弱程度有区别, 可能与 COX-1 和 COX-2 在脊髓背角的表达有关系^[11-12], 这需要更进一步的试验去探讨其中的机制。各组间术后 48 h 恶心、呕吐、瘙痒、呼吸抑制等不良反应发生率并没有差异。

综上所述, 帕瑞昔布和酮咯酸预处理都可以安全有效地减轻瑞芬太尼持续持续输注引起的术后痛觉超敏; 相较于酮咯酸, 帕瑞昔布的作用更强。