

不同选择性环氧合酶抑制剂 对瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的影响

周德祥, 熊双宝, 熊 雄

(湖北省大冶市人民医院 麻醉科, 湖北 大冶, 435100)

摘要: **目的** 探讨不同选择性环氧合酶抑制剂对瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的影响。**方法** 选择瑞芬太尼维持的全麻下行全子宫切除术的患者 60 例, 根据麻醉诱导前 15 min 用药不同分为 2 组, A 组 30 例给予帕瑞昔布钠 40 mg, B 组 30 例给予酮咯酸氨丁三醇 30 mg, 观察术后 15、30 min 的疼痛评分和术后 4、8、12、24 h 的疼痛评分, 病人自控镇痛(PCA)按压次数、镇痛药物消耗量。**结果** A 组在术后 15 min 疼痛评分小于 B 组($P < 0.05$); 术后 4 h 内 A 组的镇痛药物消耗量和 PCA 按压次数均少于 B 组($P < 0.05$)。**结论** 麻醉诱导前给予帕瑞昔布钠相比酮咯酸氨丁三醇能更有效地抑制瑞芬太尼所致的痛觉过敏。

关键词: 环氧合酶; 帕瑞昔布; 酮咯酸氨丁三醇; 瑞芬太尼; 痛觉过敏

中图分类号: R 614 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)03-052-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201303016

Effect of different selective cyclooxygenase inhibitors on remifentanil-induced hyperalgesia

ZHOU Dexiang, XIONG Shuangbao, XIONG Xiong

(Daye People's Hospital, Daye, Hubei, 435100)

ABSTRACT: Objective To explore the effect of different selective cyclooxygenase inhibitors on remifentanil-induced hyperalgesia after operation. **Methods** A total of 60 patients received hysterectomy under general anesthesia with remifentanil were randomly divided into group A (iv. parecoxib 40 mg) and group B (iv. ketorolac tromethamine 30 mg). The visual analogue scale (VAS) of postoperative 15 min, 30 min, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h and postoperative analgesic demand were recorded. **Results** The VAS scores of postoperative 15 min in group A was lower than that in group B ($P < 0.05$). The PCA press frequency and drug consumption in group A were significantly higher than those in group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Intravenous injection of parecoxib sodium before anesthesia induction can be more effectively inhibited remifentanil-induced hyperalgesia than ketorolac tromethamine.

KEY WORDS: cyclooxygenase; parecoxib; ketorolac tromethamine; remifentanil; hyperalgesia

瑞芬太尼是一种短效阿片类药物, 因其起效快、消除迅速、无蓄积的优点而广泛应用于麻醉维持, 且相比其他阿片类药物其更容易激发机体对疼痛的敏感性, 即阿片类诱导的痛觉过敏(OIH)^[1]。目前已有临床证据表明, 瑞芬太尼所致的 OIH 与 N-甲基-D-天冬氨酸受体有关, 氯胺酮可有效抑制 OIH^[2-3]。通过健康志愿者实验性疼痛模型发现, 环氧合酶(COX)抑制剂可以减轻瑞芬太尼所致 OIH, 而且选择性 COX-2 抑制剂帕瑞昔布的效果相比选择性 COX-1 抑制剂酮

咯酸效果更好^[4-5]。然而实验性疼痛不同于临床术后疼痛, 本研究拟通过接受相同手术的患者来探讨不同 COX 抑制剂在临床实际中对瑞芬太尼所致 OIH 的影响。

1 临床资料

选择本院 2011 年 1—12 月择期全麻下行子宫切除术并自愿接受经静脉患者自控镇痛(PCA)的手术患者 60 例, 术前均签署知情同意书并指导病人如何进行视觉模拟评分(VAS)和使用镇

痛泵。纳入标准:年龄20~65岁;±20%理想体质量;美国麻醉医师协会(ASA)分级I、II级;术前无严重心、肺疾患,无重度肝、肾及血液系统功能障碍;术前1周内未使用镇痛药物,无酗酒及药物滥用史;无慢性疼痛病史及精神障碍。排除标准:术后不能正常交流者,正在使用喹诺酮类抗生素者。采用计算机生成随机数序列方法将患者随机分为2组:A组30例麻醉诱导前15 min给予40 mg帕瑞昔布钠注射液(辉瑞制药有限公司,生产批号:J20080045);B组30例麻醉诱导前15 min给予酮咯酸氨丁三醇注射液30 mg(山东新时代药业有限公司,生产批号:035101005)。

麻醉和镇痛实施:入手术室后监测血压(BP)、心率(HR)、脉搏(P)、血氧饱和度(SpO₂)和心电图。麻醉诱导前静注托烷司琼2 mg;麻醉诱导:咪达唑仑0.2 mg/kg、瑞芬太尼1 μg/kg、丙泊酚1.5~2 mg/kg、阿曲库铵0.6 mg/kg,气管插管后行机械通气;采用静吸复合全身麻醉,静脉泵分别持续输注丙泊酚40~100 μg/(kg·min)和瑞芬太尼0.10~0.25 μg/(kg·min),间断给予阿曲库铵0.4 mg/kg维持肌松,吸入1%~3%异氟烷;手术结束关腹时停止吸入异氟烷,缝皮结束时停止输注丙泊酚和瑞芬太尼,然后静脉注射新斯的明1 mg和阿托品0.5 mg,待符合拔管指征时拔除气管导管,送往麻醉恢复室。

术后15、30 min分别进行疼痛评估,观察

30 min后接上镇痛泵,镇痛装置为奥格兰JS-6型电子输注镇痛泵(中外合资江西奥格兰医疗器械有限公司)。PCA药物组合为舒芬太尼,舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,生产批号:TD20060084)浓度0.5 μg/mL。PCA参数设置为:负荷剂量2 mL、背景剂量1.5 mL/h、PCA剂量1 mL/次、锁定时间10 min、限量15 mL/h。分别于术后6、12、24、48 h随访,进行疼痛评估和记录不良反应并作及时处理,同时记录各个时段和总的PCA药物消耗量和PCA按压次数。

观察指标如下:①基本资料:年龄、身高、体质量、ASA分级;②镇痛评估:记录术中瑞芬太尼消耗量、各个时点时患者的VAS评分(0,无疼痛感觉;100,超乎想象的疼痛)和各时段PCA按压次数及PCA药物消耗量;③镇痛安全性指标:访视时的BP、HR、SpO₂,是否出现镇静过度(Ramsay镇静评分>3分)、术后恶心呕吐、呼吸抑制、皮肤瘙痒和尿潴留等不良反应;④镇痛治疗结束时由患者评价镇痛满意度,包括满意、一般、不满意。

2 结果

入选总病例数为60例,年龄39~60岁,2组各30例,其年龄、身高、体重、手术持续时间比较差异无统计学意义,见表1。

表1 患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	手术持续时间/min
A组	30	50.8±10.6	161.4±7.6	60.9±8.5	152±25
B组	30	49.8±11.0	161.0±7.0	59.7±7.1	148±23

PACU疼痛评分:入PACU后,15 min时A、B组VAS评分分别为(33.0±8.6)和(37.6±7.8),2组差异有统计学意义($P<0.05$);30 min时A、B组分别为(31.5±8.6)和(35.6±7.8),差异无统计学意义($P>0.05$)。结果表明,麻醉诱导前给予帕瑞昔布钠40 mg的A组在术后15 min疼痛程度小于给予酮咯酸氨丁三醇30 mg的B组。

术后镇痛评估:麻醉维持所消耗瑞芬太尼分别为A组(1320±217) μg和B组(1450±312) μg,差异显著($P<0.05$)。术后各时点VAS评分和各时段内舒芬太尼消耗量和PCA按压次数见表2。结果表明,术后4、8、12、24 h VAS

评分2组间差异均无统计学意义;而术后4 h内的舒芬太尼消耗量和PCA按压次数A组均显著小于B组,术后其他时段内2组舒芬太尼消耗量和PCA按压次数差异均无统计学意义。术后总的舒芬太尼消耗量A、B组分别为(124.6±25.9)和(131.8±31.2) mL, $P=0.113$;总PCA按压次数分别为(19.7±4.2)和(21.2±4.7)次, $P=0.082$ 。

镇痛安全性评估:术后24 h应用镇痛泵期间,2组患者均能保持血流动力学稳定,BP、HR和SpO₂无明显波动,各时点心率变化、收缩压、舒张压和脉氧饱和度各组间差异均无统计学意义。

表 2 术后镇痛效果比较($\bar{x} \pm s$)

组别		4 h	8 h	12 h	24 h
VAS 评分	A 组	23.8 ± 6.9	19.6 ± 7.1	17.8 ± 6.8	13.2 ± 4.6
	B 组	24.1 ± 5.8	18.9 ± 6.2	18.2 ± 6.4	13.7 ± 4.9
PCA 按压次数	A 组	6.4 ± 2.3	4.3 ± 1.9	3.2 ± 1.3	5.8 ± 2.1
	B 组	8.1 ± 2.1*	5.1 ± 1.7	2.9 ± 1.1	5.1 ± 1.9
舒芬消耗量/mL	A 组	41.5 ± 13.8	25.3 ± 9.6	22.3 ± 7.9	35.5 ± 10.5
	B 组	45.2 ± 12.5*	26.4 ± 8.9	23.1 ± 9.1	37.1 ± 11.2

与 A 组比较, * $P < 0.05$ 。

术后 24 h 发生恶心呕吐的病例共 3 例, 其中 A 组 2 例(6.7%), B 组 1 例(3.3%), 差异无统计学意义。无发生皮肤瘙痒、镇静过度或呼吸抑制等异常情况。2 组患者术后镇痛满意度情况无统计学差异。

3 讨论

非甾体抗炎药(NSAIDs)抑制环氧化酶、前列腺素合成, 既有直接镇痛作用, 又能降低外周和中枢痛觉过敏, 常作为超前镇痛和多模式镇痛的一种药物选择^[6-7]。过去已有临床研究发现 NSAIDs 能有效抑制 OIH^[8]; 最近有实验研究^[4], 发现环氧合酶(COX)抑制剂可以减轻瑞芬太尼所致 OIH, 且选择性 COX-2 抑制剂帕瑞昔布 40 mg 在抑制超敏的作用上效果优于选择性 COX-1 抑制剂酮咯酸 30 mg, 但不同 NSAIDs 对临床实际中瑞芬太尼所致 OIH 的影响尚不清楚。本研究以全麻下行开腹全子宫切除术的患者为对象, 术中麻醉维持均采用瑞芬太尼, 从而探讨不同选择性 COX 抑制剂在临床抑制瑞芬太尼所致 OIH 的作用。

帕瑞昔布作为选择性 COX-2 抑制剂对 COX-2 的抑制作用大约是 COX-1 的 375 倍^[9], 酮咯酸作为选择性 COX-1 抑制剂对 COX-1 的抑制作用大约是 COX-2 的 6 倍^[10]。静注帕瑞昔布 40 mg 和酮咯酸 30 mg 在急性疼痛治疗中是均等的^[11], 同时静注 2 种药物的起效时间、达最大效果时间和作用维持时间均相近。然而本研究中作者发现, 麻醉诱导前给予帕瑞昔布 40 mg 的 A 组在停止输注瑞芬太尼后 30 min 内的疼痛程度小于给予 30 mg 酮咯酸氨丁三醇的 B 组, 推测帕瑞昔布钠相比酮咯酸氨丁三醇能更好地抑制瑞芬太尼导致 OIH, 从而使患者在受相似手术刺激后表现出不同的疼痛程度。Southall 等^[12]曾发现甲强龙

降低痛敏的效果强于酮咯酸, 而糖皮质激素可以从中枢和周围 2 种途径抑制 COX-2mRNA 的表达^[13]。这些发现说明 COX-2 抑制剂相比 COX-1 抑制剂在痛觉过敏的作用更重要。

比较 2 组术中麻醉维持所消耗瑞芬太尼, 结果显示 A 组瑞芬太尼消耗量小于 B 组。而有研究^[14]发现瑞芬太尼剂量越大越容易导致 OIH, 这也进一步证明了 A 组患者 OIH 的程度要轻于 B 组。手术造成的较大创伤会导致大量炎性介质释放, 同时可诱导 COX-2 表达上调, 还伴随局部神经纤维的破坏, 从而诱发疼痛^[15]。有研究^[16]证实, NSAIDs 通过有别于阿片类药物的作用机制产生镇痛效应, 可降低机体对阿片类药物的需求量。治疗剂量的帕瑞昔布钠不仅可通过抑制 COX-2 及创口周围导致疼痛的炎症介质, 防止外周神经致敏, 而且可以特异性抑制中枢神经 COX-2 的表达上调, 防止中枢超敏, 故它在节约阿片类药物消耗量上优于酮咯酸氨丁三醇。

术后 24 h 镇痛结果显示, 4 h 内 A 组舒芬太尼消耗量少于 B 组, 而其他时段 2 组并无统计学差异, 这与本研究用药时间和 2 组药物的持续作用时间有关。治疗剂量的帕瑞昔布钠和酮咯酸氨丁三醇作用时间均在 6 h 左右, 而本研究的给药时间是在麻醉诱导前 15 min, 所以在使用 NSAIDs 术后镇痛时可以考虑间隔 6 h 追加施药来维持其镇痛效果。

参考文献

- [1] Lee M, Silverman S M, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia[J]. Pain Physician, 2011, 14(2): 145.
- [2] Gu X, Wu X, Liu Y, et al. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine[J]. Mol Pain, 2009, 30(5): 76.

(下转第 60 面)

费用低,不需要特殊仪器和试剂;③结果可靠,有利于实验室的标准化^[6]。本研究显示 SCD 法是一种简洁、快速、准确、廉价且不需要很高的实验设备、结果易于分辨的方法。

SCD 法是由 Fernandez 等^[7]于 2003 年首先提出的一种检测精子 DNA 损伤的新方法,技术原理:DNA 完整的精子在经过酸处理后溶解细胞去除核蛋白质,精子染色质结构松散, DNA 环附于残留的核结构, DNA 扩散形成特征性的光晕。而损伤的精子经过酸处理后,精子染色质损伤处产生单链 DNA 片断,从而抑制了 DNA 光晕的扩散,则无特征性光晕,根据有无光晕和光晕的大小判断精子 DNA 完整性。Fernandez 等^[7]发明此技术时使用 DAPI 荧光染色,结果观察要使用荧光显微镜。本研究报道的采用瑞氏染色,普通光学显微镜即可观察,非常适合基层实验室开展。

本实验中精子尾部特征清晰,有利于准确区别精子与其他细胞干扰,减少 DNA 损伤计数误差,提高了检测的准确性。不能完成检测的新鲜标本,可以加入 3 倍的 SCD 保存液充分混匀后冷冻保存并在 2 周内检测,与新鲜精子检测结果一样稳定、灵敏。本研究中精液 HBV DNA 阳性组

的精子 DNA 碎片率显著高于对照组($P < 0.01$),初步研究提示,精液中 HBV DNA 存在对精子 DNA 完整性构成负面影响,HBV 在生殖系统复制时增加了精子核 DNA 损伤率,这可能是导致男性不育、自然流产的机制之一。

参考文献

- [1] Venkatesh S, Singh A, Shamsi M B, et al. Clinical significance of sperm DNA damage threshold value in assessment of male infertility[J]. *Reprod Sci*, 2011, 18(10): 1005.
- [2] Kennedy C, Ahlering P, Rodriguez H, et al. Sperm chromatin correlates with spontaneous abortion and multiple pregnancy rates in assisted reproduction[J]. *Reprod Biomed Online*, 2011, 22(3): 272.
- [3] Silber S J, Repping S. Transmission of male infertility to future generations: Lessons from the Y chromosome[J]. *Hum Reprod Update*, 2002, 8(3): 217.
- [4] 朱元元, 马玉苹, 黄宇烽. 精子 DNA 完整性在男性不育中的作用[J]. *中华男科学*, 2004, 10(3): 222.
- [5] 曾庆琪, 谭广兴, 蔡宝昌. 精子 DNA 完整性检测在男性不育症临床上的意义[J]. *临床检验杂志*, 2009, 27(3): 223.
- [6] 吴永明, 夏欣一, 黄宇烽. 精子 DNA 完整性检测技术研究进展[J]. *中华男科学*, 2004, 12(8): 737.
- [7] Fernandez J L, Muriel L, Rivero M T, et al. The sperm chromatin dispersion test: a simple method for the determination of sperm DNA fragmentation[J]. *J Androl*, 2003, 24(1): 59.

(上接第 54 面)

- [3] 刘月江, 李秋兰, 祖翠华, 等. 氟比洛芬酯或小剂量氟胺酮有效预防雷米芬太尼麻醉术后痛觉过敏[J]. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(10): 856.
- [4] Lenz H, Raeder J, Draegni T, et al. Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanyl infusion in humans[J]. *Pain*, 2011, 152(6): 1289.
- [5] Troster A, Sittl R, Singler B, et al. Modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(5): 1016.
- [6] 苏志源, 陈郡兴, 谭正玲, 等. 帕瑞昔布钠抑制瑞芬太尼术后痛觉过敏的量效关系[J]. *临床医学工程*, 2011, 18(4): 528.
- [7] Laura C, Guglielmo C, Angelo R D. Preemptive analgesia for postoperative pain control: a review[J]. *Clin Drug Investig*, 2010, 30(2): 15.
- [8] Ramasubbu C, Gupta A. Pharmacological treatment of opioid-induced hyperalgesia: a review of the evidence[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2011, 25(3): 219.
- [9] Talley J J, Bertenshaw S R, Brown D L, et al. N-[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl] sulfonyl propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: a potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(9): 1661.
- [10] Waterbury L D, Silliman D, Jolas T, et al. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular antiinflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(6): 1133.
- [11] Romsing J, Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(5): 525.
- [12] Stubhaug A, Romundstad L, Kaasa T, et al. Methylprednisolone and ketorolac rapidly reduce hyperalgesia around a skin burn injury and increase pressure pain thresholds[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(9): 1138.
- [13] Svensson C I, Yaksh T L. The spinal phospholipase - cyclooxygenase - prostanoid cascade in nociceptive processing[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2002, 42: 553.
- [14] Ma J F, Huang Z L, Li J, et al. Cohort study of remifentanyl-induced hyperalgesia in postoperative patients[J]. *Zhonghua Yixue Zazhi*, 2011, 91(14): 977.
- [15] Dembo G, Park S B, Kharasch E D. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans[J]. *Anesthesiology*, 2005, 102(2): 409.
- [16] Kaye A D, Baluch A, Kaye A J, et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibitors and preemptive analgesia in acute pain management[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(4): 439.