

## • 论著 •

# 帕瑞昔布钠超前镇痛对乳腺癌根治术患者血小板及凝血功能的影响

吴云 李子嘉 付泉源 刘晓荣 王焱林 张宗泽

**【摘要】** 目的 研究帕瑞昔布钠超前镇痛对乳腺癌根治术患者血小板及凝血功能的影响。方法 选择 ASA I ~ II 级择期行乳腺癌根治术患者 40 例,随机分为帕瑞昔布钠组(A组,  $n=20$ )和生理盐水组(B组,  $n=20$ )。A组在麻醉诱导前 10 min 给予帕瑞昔布钠 40 mg + 生理盐水 4 ml 静脉注射,B组在麻醉诱导前 10 min 给予生理盐水 4 ml 静脉注射,术后均予喷他佐辛自控镇痛(PCA)。分别记录两组患者清醒即刻( $T_0$ )、术后 2 h( $T_1$ )、4 h( $T_2$ )、6 h( $T_3$ )、8 h( $T_4$ )、12 h( $T_5$ )及 24 h( $T_6$ )VAS 评分和 Ramsay 镇静评分。两组患者分别在术中和静脉注射试验药物后 60 min 抽取静脉血,测定血小板聚集率、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、激活部分凝血酶原时间(APTT)和纤维蛋白原浓度(Fib)。结果 两组病例术后 24 h 内 Ramsay 镇静评分的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),A组 VAS 评分低于 B 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者术前和给药后 60 min 血小板聚集功能及凝血功能比较差异无统计学意义。结论 与单独应用喷他佐辛术后镇痛相比,帕瑞昔布钠超前镇痛用于乳腺癌根治术患者的效果更确切且不影响患者的血小板和凝血功能。

**【关键词】** 镇痛; 血液凝固; 帕瑞昔布钠

**Influence of preemptive parecoxib on platelet function and blood coagulation function in patients of radical excision of breast cancer** WU Yun, LI Zi-jia, FU Quan-yuan, LIU Xiao-rong, WANG Yan-Lin, ZHANG Zong-ze.

Department of Anesthesiology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: ZHANG Zong-ze, Email: lolayun8@yahoo.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of preemptive parecoxib on platelet function and blood coagulation in patients of radical excision of breast cancer. **Methods** Forty ASA I - II patients were randomized to one of 2 groups ( $n=20$  each): parecoxib group (group A) received intravenous parecoxib 40 mg/4 ml at 10 min before anesthesia and control group (group B) received normal saline 4 ml instead of parecoxib. Both patients received patient-controlled analgesia (PCA) with pentazocine after surgery. VAS scores and Ramsay scores were recorded at 0 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h ( $T_0$ -6) after surgery. Venous blood samples were taken at 1 h after parecoxib or normal saline administration for platelet function and blood coagulation function. **Results** Compared with group B VAS scores at  $T_0$ -6 were all decreased in group A ( $P<0.05$ ). There were no significant difference in Ramsay score, platelet function and blood coagulation function between the 2 groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Preemptive parecoxib can effectively relieve postoperative pain and have not significant effects on platelet function and blood coagulation function in patients of radical excision of breast cancer.

**【Key words】** Analgesia; Blood coagulation; Parecoxib

乳腺癌根治术手术创面较大、范围较广,术中术后出血渗血情况均较常见,并且术后患者疼痛剧烈,镇痛不足容易导致术后低氧血症、肺不张和肺炎等发生。帕瑞昔布钠是一种高度选择性环氧环-2(COX-2)抑制剂,有研究表明,帕瑞昔布钠对非手术期行肝素治疗患者的凝血功能无影响<sup>[1]</sup>,亦不影响血小板功能<sup>[2-3]</sup>。本研究拟观察术前静脉注射帕瑞昔布钠超前镇痛联合

喷他佐辛术后自控静脉镇痛(PCA)应用于乳腺癌根治术患者的镇痛效果以及是否对患者血小板和凝血功能产生影响。

## 资料与方法

1. 一般资料:选取 40 例 2010 年 1 月至 2011 年 5 月在武汉大学中南医院择期行乳腺癌根治术患者,ASA I ~ II 级,年龄 30 ~ 65 岁,均为女性,既往无心肝肾功能障碍、严重肺功能障碍、对传统的 NSAIDs 药物使用无禁忌者、无慢性疼痛史或药物或酒精滥用史者,近半年未服用免疫调节剂,1 周内未使用激素。患者随机分

为帕瑞昔布钠 + 喷他佐辛组 (A 组) 20 例, 生理盐水 + 喷他佐辛组 (B 组) 20 例。A 组在麻醉诱导前 10 min, 静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg + 生理盐水 4 ml; B 组在麻醉诱导前 10 min, 静脉注射生理盐水 4 ml。

2. 麻醉方法: 所有患者术前常规静脉注射阿托品 0.008 mg/kg, 监测平均动脉血压 (MAP)、心率 (HR)、静脉血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>) 等。静脉注射咪达唑仑 0.08 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg、丙泊酚 2 mg/kg 和罗库溴铵 0.8 mg/kg 进行快速诱导气管插管全麻。设置麻醉机参数为: 潮气量 8 ~ 10 ml/kg, 呼吸频率 12 次/min, 吸呼比 1:2。麻醉维持使用丙泊酚 4 ~ 6 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>、瑞芬太尼 0.02 ~ 0.04 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> 静脉泵连续输注。所有患者在手术结束前 30 min 静脉注射盐酸托烷司 0.08 mg/kg 和喷他佐辛 0.5 mg/kg。手术结束后, 停止所有麻醉药物, 患者自主呼吸恢复, 意识清醒后拔管。

3. 镇痛方法: 两组术后均采用喷他佐辛行自控静脉镇痛 (patient controlled intravenous analgesia, PCIA)。镇痛泵内药物配方: 喷他佐辛 120 mg 加 0.9% 氯化钠溶液稀释至 100 ml, 参数设定: 背景剂量为 2 ml/h, 单次给药量为 2 ml/次, 锁定时间为 15 min。

4. 观察指标: 采用视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 疼痛评分和 Ramsay 镇静评分观察并记录患者清醒即刻 (T<sub>0</sub>)、术后 2 h (T<sub>1</sub>)、4 h (T<sub>2</sub>)、6 h (T<sub>3</sub>)、8 h (T<sub>4</sub>)、12 h (T<sub>5</sub>)、24 h (T<sub>6</sub>) 的疼痛和镇静程度以及其

他能出现的严重不良反应 (消化道出血、溃疡、尿潴留、呼吸抑制及异常出血等)。疼痛程度评分为 0 ~ 10 分: 0 分表示无痛, 10 分表示疼痛剧烈无法忍受。镇静评分标准: 烦躁不安为 1 分; 安静合作为 2 分; 嗜睡, 能听从命令为 3 分; 睡眠状态, 能唤醒为 4 分; 呼吸反应迟钝为 5 分; 深睡状态, 呼唤不醒为 6 分。所有患者分别在术前和静脉注射试验药物后 60 min 抽取静脉血, 测定血小板聚集率、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、激活部分凝血酶原时间 (APTT) 和纤维蛋白原浓度 (Fib)。

5. 统计学分析: 采用 SPSS 13.0 统计学软件包进行处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

两组患者的年龄、体重、手术时间、麻醉药用量、液体出入量等差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。

术后 24 h 内, 两组患者 VAS 评分的差异有统计学意义 (*P* < 0.05), A 组各时间段的 VAS 评分均低于 B 组 (*P* < 0.05)。两组患者各时点的 Ramsay 镇静评分差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

两组患者血小板聚集功能及凝血功能各指标差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 3。另外, 两组术后均未发生严重不良反应。

表 1 两组患者一般资料及术中情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	体重 (kg)	手术时间 (min)	术中瑞芬太尼总量 (mg)	异丙酚总量 (mg)	术中输液量 (ml)	失血量 (ml)	尿量 (ml)
A 组	20	45 ± 13	62 ± 9	65 ± 21	1.2 ± 0.5	312 ± 58	814 ± 112	84 ± 21	324 ± 35
B 组	20	47 ± 12	59 ± 11	68 ± 18	1.4 ± 0.3	341 ± 49	824 ± 136	86 ± 18	356 ± 22

表 2 两组患者各时点 VAS 评分和 Ramsay 镇静评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	指标	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>
A 组	20	VAS 评分	3.21 ± 0.24	3.45 ± 0.12	3.44 ± 0.03	3.54 ± 0.14	3.58 ± 0.24	3.54 ± 0.13	3.55 ± 0.11
		Ramsay 镇静评分	2.56 ± 0.15	2.24 ± 0.31	2.33 ± 0.21	2.26 ± 0.25	2.01 ± 0.03	1.98 ± 0.02	1.95 ± 0.27
B 组	20	VAS 评分	1.92 ± 0.11 <sup>a</sup>	2.02 ± 0.32 <sup>a</sup>	1.89 ± 0.11 <sup>a</sup>	2.01 ± 0.04 <sup>a</sup>	2.23 ± 0.35 <sup>a</sup>	2.32 ± 0.24 <sup>a</sup>	2.14 ± 0.26 <sup>a</sup>
		Ramsay 镇静评分	2.46 ± 0.14	2.31 ± 0.21	2.15 ± 0.04	2.25 ± 0.34	1.99 ± 0.20	1.99 ± 0.25	1.89 ± 0.32

注: 与 A 组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05

表 3 两组患者各时点血小板聚集功能及凝血功能指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时点	血小板聚集率 (%)	PT (s)	TT (s)	APTT (s)	Fib (g/L)
A 组	20	用药前	62.5 ± 13.2	13.77 ± 0.23	11.17 ± 0.13	32.1 ± 0.5	3.01 ± 0.13
		用药后 60 min	63.7 ± 11.6	13.91 ± 0.21	11.33 ± 0.22	34.5 ± 0.3	2.99 ± 0.15
B 组	20	用药前	61.9 ± 12.5	13.42 ± 0.32	11.01 ± 0.23	34.3 ± 0.4	3.22 ± 0.09
		用药后 60 min	62.4 ± 11.8	13.56 ± 0.24	11.25 ± 0.18	35.1 ± 0.4	3.24 ± 0.14

## 讨 论

乳腺癌改良根治术涉及乳房、腋窝、锁骨下淋巴结,手术切口大、创伤重,术后疼痛剧烈<sup>[4-5]</sup>。超前镇痛则是指通过阻滞整个伤害性刺激过程(包括术前、术中、术后)疼痛信号的传递达到阻止外周损伤冲动向中枢传递及传导的一种镇痛治疗方法;通过减少有害刺激传入所导致的外周和中枢敏化,以抑制神经可塑性变化,从而消除或减轻术后疼痛,并能保证所用的神经阻滞能够持续到使用外周炎症组织的伤害性刺激降低到足以产生中枢敏化的程度以下<sup>[6]</sup>。另外,通过辅助使用一些非甾体抗炎镇痛药超前镇痛可以减少阿片类药物使用,因而减少阿片类药物所导致的呕吐、尿潴留、成瘾性等不良反应,这也是现代多模式镇痛的主要方式之一<sup>[7]</sup>。本研究选择在麻醉诱导时静脉给予临床常规剂量(40 mg)帕瑞昔布钠进行超前镇痛,其术后24 h VAS评分低于对照组,说明帕瑞昔布钠能增强阿片类药物喷他佐辛术后镇痛效果,并且未发生严重不良反应,有利于患者术后恢复。这与有些学者研究发现超前应用帕瑞昔布钠,能提高镇痛质量也是一致的<sup>[8-9]</sup>。

血小板聚集通常是指血小板与血小板之间相互黏着的能力,血小板聚集功能是血小板的一种重要功能,是止血和血栓形成的首要基本条件,因此也是判断患者凝血功能的重要指标。有报道指出,乳腺癌根治术后2周患者部分血小板和凝血功能指标有异常<sup>[10]</sup>,本研究中帕瑞昔布钠超前镇痛组和对照组的血小板聚集和凝血功能无明显差异,且均在正常范围,一方面可能是收集血液标本的时间不一样,另一方面也说明帕瑞昔布钠不会对乳腺癌根治术患者的血小板和凝血功能产生影响。这是因为帕瑞昔布钠为一种水溶性选择性COX-2抑制剂静脉注射药物,它通过选择性抑制COX-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、解热和镇痛的作用,但对COX-1无抑制作用,从而维持了胃肠道黏膜的完整性和血小板介导的正常凝血状态,不会增加胃肠道的副作用,也不影响出血时间<sup>[11-12]</sup>。

综上所述,帕瑞昔布钠超前镇痛效果确切,对血小板及凝血功能无明显影响,对乳腺癌术后患者的康复具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] Noveck RJ, Hubbard RC. Parecoxib sodium, an injectable COX-2-specific inhibitor, does not affect unfractionated heparin-regulated blood coagulation parameters. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44:474-480.
- [2] Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, et al. Influence on platelet aggregation of i. v. parecoxib and acetaminophen in healthy volunteers. *Br J Anaesth*, 2006, 97:226-231.
- [3] Armstrong PC, Kirkby NS, Zain ZN, et al. Thrombosis is reduced by inhibition of COX-1, but unaffected by inhibition of COX-2, in an acute model of platelet activation in the mouse. *PLoS One*, 2011, 6:e20062.
- [4] 肖体现, 廖茂平, 张清建, 等. 保留肋间臂神经的乳腺癌改良根治术[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2009, 3:26-27.
- [5] 赵宏耀, 张国锋, 王兆升. 乳腺癌腋窝淋巴结清除术保留肋间臂神经的临床应用[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2:470-473.
- [6] 张邵, 钟瑞江, 程金红. 舒芬太尼用于骨科下肢手术蛛网膜下腔超前镇痛的半数有效量[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5:4849-4851.
- [7] 叶坪, 寇伯龙, 张斌. 塞来昔布在髌膝关节置换术后多模式镇痛的应用[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5:844-846.
- [8] Xu LL, Shen JJ, Zhou HY. Effects of parecoxib sodium preemptive analgesia on perioperative cytokine responses and stress responses in patients undergoing ophthalmology surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, 90:1893-1896.
- [9] 叶治, 夏萍萍, 王锴, 等. 不同超前镇痛时点应用帕瑞昔布钠对妇科手术后的镇痛效果. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27:151-153.
- [10] 陈健, 刘继斌, 施民新. 动态观察手术前后血小板参数及凝血功能变化对病情发展及疗效评价的意义. *肿瘤基础与临床*, 2007, 20:526-528.
- [11] Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2006, 104:518-526.
- [12] Stichtenoth DO, Frölich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs*, 2003, 63:33-45.

(收稿日期:2011-10-31)

(本文编辑:吴莹)