

## 乳腺癌综合治疗专题

## · 临床研究 ·

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

李斌 李建华 胡惠英 程磊

**【摘要】** 目的 研究帕瑞昔布钠对乳腺癌改良根治术患者术后镇痛效果和应激反应的影响。方法 根据美国麻醉师协会(ASA)分级,选择 ASA I~II级择期行全麻下乳腺癌改良根治术患者 60 例,随机分为帕瑞昔布钠组和对照组。两组均采用布托啡诺行自控静脉镇痛,帕瑞昔布钠组于术毕即刻、术后 12、24、36 h 分别静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg;对照组在各时点给予生理盐水 5 ml。于麻醉前(T<sub>0</sub>)、术后 2 h(T<sub>1</sub>)、12 h(T<sub>2</sub>)、24 h(T<sub>3</sub>)、48 h(T<sub>4</sub>)抽静脉血,用放免法测定血浆肾素、血管紧张素II、醛固酮、皮质醇浓度,于 T<sub>1</sub> 到 T<sub>4</sub> 点记录视觉模拟镇痛评分(visual analogue scale, VAS)。采用 t 检验和重复测量方差分析法进行统计学分析。结果 帕瑞昔布钠组 VAS 于 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时明显低于对照组 ( $P < 0.05$ );帕瑞昔布钠组血浆肾素、血管紧张素II、醛固酮、皮质醇浓度于 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时与 T<sub>0</sub> 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),而对照组各指标 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 较 T<sub>0</sub> 明显增高 ( $P < 0.05$ );帕瑞昔布钠组与对照组比较各相指标在 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 显著降低 ( $P < 0.05$ )。结论 联合应用帕瑞昔布钠术后镇痛效果完善,并可抑制术后机体应激反应,对于缓解乳腺癌根治患者术后免疫损伤和炎症反应有一定帮助。

**【关键词】** 乳腺肿瘤;改良根治性乳房切除术;帕瑞昔布钠;镇痛;应激

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

**Influence of parecoxib on analgesic effect and stress response in patients after radical excision of breast cancer** LI Bin, LI Jian-hua, HU Hui-ying, CHENG Lei. Department of Anesthesiology, No. 161 Hospital of PLA, Wuhan 430010, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the influence of parecoxib on analgesic effect and stress response in breast cancer patients treated with modified radical mastectomy. **Methods** According to American Society of Anesthesiologists (ASA) grade, 60 breast cancer patients with ASA I or II undergoing modified radical mastectomy were selected and randomly divided into 2 groups: the parecoxib group ( $n=30$ ) and the control group ( $n=30$ ). All patients received intravenous analgesia (PCIA) with butorphanol. In the parecoxib group, 40 mg parecoxib was administered at the end of the surgery and 12 h, 24 h and 36 h after surgery. The control group received iv saline 5 ml at the same time points. Renin activity, angiotensin II, aldosterone and cortisol in plasma in each group were measured immediately before induction of anesthesia (T<sub>0</sub>) and 2 h (T<sub>1</sub>), 12 h (T<sub>2</sub>), 24 h (T<sub>3</sub>) and 48 h (T<sub>4</sub>) after operation. The analgesic effect assessed by visual analog scale (VAS) at T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub>. Repeated measures analysis of variance and t test were used for statistical analysis.

**Results** The VAS pain scores in the parecoxib group were significantly lower than those in the control group at T2, T3 and T4, respectively ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the concentrations of plasma renin activity, angiotensin II, aldosterone and cortisol at T2, T3, and T4 compared to T0 in the parecoxib group ( $P > 0.05$ ), while the concentrations of plasma renin activity, angiotensin II, aldosterone and cortisol at T2, T3 were significantly increased compared to T0 in the control group ( $P < 0.05$ ). The concentrations of plasma renin activity, angiotensin II, aldosterone and cortisol at T2 and T3 were significantly lower in the parecoxib group than in the control group, with statistical difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Parecoxib has a good postoperation analgesic effect, and can effectively prevent stress response. It is useful in relieving postoperative immunolesion and inflammatory reaction for breast cancer patients with radical excision of breast cancer.

**【Key words】** Breast neoplasms; Modified radical mastectomy; Parecoxib; Analgesia; Stress

围手术期乳腺癌患者处于严重的应激状态。术后疼痛可引起患者应激反应加重,激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质以及交感-肾上腺髓质系统是导致术后机体免疫功能障碍的重要因素之一<sup>[1]</sup>。帕瑞昔布钠是新型选择性的非甾体抗炎药,既往的研究<sup>[2,3]</sup>表明帕瑞昔布钠在中小手术中具有明确的镇痛作用,而该药用于乳腺癌手术术后镇痛研究较少。本研究以本院择期行乳腺癌改良根治术患者60例为研究对象,旨在观察帕瑞昔布钠对乳腺癌患者术后镇痛效果和应激反应影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择本院2008年12月至2009年11月行乳腺癌改良根治术患者60例,根据美国麻醉师协会(ASA)术前评估分级<sup>[4]</sup>,患者为ASA I或II级,年龄36~60岁,均为女性,既往无风湿疾病、免疫疾病史,近半年未服用免疫调节剂,1周内未使用激素。采用随机数字表法将60例患者分为帕瑞昔布钠组(帕瑞昔布钠组)和对照组(对照组),每组30例。各组均于麻醉前(T0)、术后2 h(T1)、12 h(T2)、24 h(T3)、48 h(T4)抽静脉血2 ml置4℃冰箱保存。

### 1.2 麻醉方法

所有患者均采用咪唑安定0.04 mg/kg、丙泊酚2 mg/kg、舒芬太尼0.002 mg/kg和维库溴铵0.1 mg/kg静脉快速诱导气管插管全麻。麻醉维持为丙泊酚4 mg/kg/h、舒芬太尼 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉泵连续输注。两组术后均采用布托啡诺行自控静脉镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA),采用负荷剂量布托啡诺 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,持续背景量均为2 ml/h, PCIA剂量每次0.5 ml,锁定时间15 min。帕瑞昔布钠组于术毕即刻、术后12、24、36 h分别静脉注射帕瑞昔布钠40 mg;对照组在各时点给予生理盐水5 ml。

### 1.3 观测指标及结果评判方法

于 T0、T1、T2、T3、T4 点用放免法测定血浆肾素、血管紧张素 II、醛固酮、皮质醇浓度。采用视觉模拟评分<sup>[5]</sup>(visual analogue scale, VAS)观察记录 T1、T2、T3、T4 患者疼痛程度,疼痛程度评分为 0~10 分:0 分表示无痛,10 分表示无法忍受的剧烈疼痛。

### 1.4 统计分析

统计软件应用 SPSS13.0 统计软件包,统计学分析采用 t 检验和重复测量资料单因素方差分析法,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、身高、体重、手术时间、麻醉药用量和出、入量差异均无统计学意义(表 1)。两组病人均采用负荷剂量布托啡诺 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,持续背景量均为 2 ml/h 行自控静脉镇痛,具有可比性。

表 1 两组患者一般资料及术中情况

组别	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)	维库溴胺总量(mg)	术中输血量(ml)	失血量(ml)	尿量(ml)
帕瑞昔布钠组 <sup>a</sup>	50±18	60±11	110±22	1.3±0.3	348±143	12±3	826±212	32±6	318±67
对照组	48±16	62±12	124±18	1.2±0.3	342±144	13±3	814±194	34±8	321±72

a: P 值均 > 0.05, 与对照组比较

### 2.2 术后 VAS

帕瑞昔布钠组在 T2、T3、T4 VAS 明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 2 两组患者术后不同时间点 VAS 的比较

(分)

组别	T1	T2	T3	T4
帕瑞昔布钠组(30 例)	1.2±0.8	1.8±0.7 <sup>a</sup>	2.1±0.9 <sup>a</sup>	1.4±0.6 <sup>a</sup>
对照组(30 例)	1.3±0.7	3.1±0.7	3.9±0.9	2.7±0.5

VAS: 视觉模拟评分; T1: 术后 2 h; T2: 术后 12 h; T3: 术后 24 h; T4: 术后 48 h; a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较

### 2.3 检测指标

血浆肾素、血管紧张素 II、醛固酮、皮质醇浓度 T2、T3、T4 分别与 T0 比在帕瑞昔布钠组中差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在对照组中 T2、T3 与 T0 比明显增高( $P < 0.05$ );帕瑞昔布钠组与对照组比较各相指标在 T2、T3 显著降低( $P < 0.05$ ,表 3~6)。

## 3 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,

表3 两组患者不同时点血浆肾素浓度的变化

(ng/ml)

组别	T0	T1	T2	T3	T4
帕瑞昔布钠组(30例)	0.59±0.15	0.63±0.13	0.58±0.17 <sup>a</sup>	0.66±0.16 <sup>a</sup>	0.64±0.17
对照组(30例)	0.57±0.13	0.64±0.15	0.71±0.16 <sup>b</sup>	0.88±0.15 <sup>b</sup>	0.68±0.14

T0:手术麻醉前; T1:术后2h; T2:术后12h; T3:术后24h; T4:术后48h; a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b:  $P < 0.05$ , 组内各时点与T0比较

表4 两组患者不同时点血浆血管紧张素Ⅱ浓度的变化

(ng/ml)

组别	T0	T1	T2	T3	T4
帕瑞昔布钠组(30例)	39.4±8.4	46.3±12.5	44.8±11.6 <sup>a</sup>	43.2±9.6 <sup>a</sup>	41.1±10.7
对照组(30例)	38.3±10.1	45.8±14.6	58.3±13.1 <sup>b</sup>	56.9±8.5 <sup>b</sup>	46.5±11.8

T0:手术麻醉前; T1:术后2h; T2:术后12h; T3:术后24h; T4:术后48h; a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b:  $P < 0.05$ , 组内各时点与T0比较

表5 两组患者不同时点血浆醛固酮浓度的变化

(ng/ml)

组别	T0	T1	T2	T3	T4
帕瑞昔布钠组(30例)	193.6±22.8	214.9±31.6	231.7±21.4 <sup>a</sup>	222.4±26.5 <sup>a</sup>	217.8±19.9
对照组(30例)	206.2±18.7	216.2±19.1	256.9±27.4 <sup>b</sup>	263.3±30.1 <sup>b</sup>	227.6±25.5

T0:手术麻醉前; T1:术后2h; T2:术后12h; T3:术后24h; T4:术后48h; a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b:  $P < 0.05$ , 组内各时点与T0比较

表6 两组患者不同时点血浆皮质醇浓度的变化

(ng/ml)

组别	T0	T1	T2	T3	T4
帕瑞昔布钠组(30例)	233.4±26.1	244.9±23.7	258.7±34.1 <sup>a</sup>	261.8±29.4 <sup>a</sup>	240.2±31.0
对照组(30例)	221.7±22.8	235.6±24.8	297.9±33.5 <sup>b</sup>	288.4±34.7 <sup>b</sup>	248.1±28.2

T0:手术麻醉前; T1:术后2h; T2:术后12h; T3:术后24h; T4:术后48h; a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b:  $P < 0.05$ , 组内各时点与T0比较

术后疼痛剧烈, 应激反应强<sup>[6-7]</sup>。手术创伤激发全身应激反应的主要因素是伤害性刺激的传入和启动炎性反应及细胞因子的释放。促炎细胞因子水平升高和抗炎细胞因子水平降低可使外周和中枢神经系统敏感性增高, 导致痛觉过敏。以往乳腺癌根治术术后镇痛多采用传统阿片类药物, 往往在术后镇痛过程中带来了较多的不良反应, 使得术后镇痛差强人意, 从而加重乳腺癌患者应激反应, 导致不同程度的内分泌和代谢的改变, 引起肺部、心血管等并发症, 延长恢复时间<sup>[8]</sup>。

帕瑞昔布钠为目前唯一的一种水溶性选择性环氧化酶2(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, 而对COX-1无抑制作用, 从而维持了胃肠道粘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>[9]</sup>, 因而广泛用于围术期镇痛, 和麻醉性镇痛药联合应用, 减少麻醉性镇痛药的用量。本研究中帕瑞昔布钠组仅T3时VAS高于T0时, 且T2、T3、T4时帕瑞昔布钠组VAS低于对照组, 表明联合应用帕瑞昔布钠用于乳腺癌根治术后镇痛持续时间长, 效果确切。

皮质醇是机体应激反应中的一个灵敏指标。当机体受伤产生疼痛后, 即

会兴奋下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴向血中分泌大量糖皮质激素使血中皮质醇浓度迅速升高,引起各种应激激素大量释放;同时交感-肾上腺髓质系统的活动也加强,血液中儿茶酚胺的含量增加,血浆肾素、血管紧张素Ⅱ、醛固酮升高<sup>[10]</sup>。本研究观察到帕瑞昔布钠组血浆肾素、血管紧张素Ⅱ、醛固酮、皮质醇的浓度在 T2、T3 时显著低于对照组,提示帕瑞昔布钠术后镇痛可有效抑制患者的应激反应。其机制可能是通过抑制外周和中枢神经系统的环氧化酶(COX)而抑制前列腺素(PGs)产生,从而减弱有害刺激引起的外周和中枢敏感受化,减轻炎症反应<sup>[11]</sup>。

综上所述,帕瑞昔布钠术后镇痛效果确切,可明显减轻手术创伤激活的过度应激反应,缓解免疫损伤,对乳腺癌术后患者的康复具有重要意义。

### 参考文献

- [1] 徐华. 手术应激反应研究进展. 国外医学. 麻醉学与复苏分册, 2003, 24: 278-281.
- [2] 吴新民, 岳云, 张利萍, 等. 术后镇痛中帕瑞昔布钠对吗啡用量的节俭作用和安全性. 中华麻醉学杂志, 2007, 27: 7-9.
- [3] 崔向丽, 赵志刚, 陈丽, 等. 新型注射用选择性 COX-2 抑制剂帕瑞昔布钠. 中国新药杂志, 2009, 18: 1283-1286.
- [4] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学, 3 版, 北京: 人民卫生出版社, 2003: 792-793.
- [5] 张燕, 赵延华, 何振洲, 等. 氟比洛芬酯用于术后自控静脉镇痛. 临床麻醉学杂志, 2007, 23: 475-477.
- [6] 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. 中华乳腺病杂志(电子版), 2009, 3: 227-229.
- [7] 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. 中华乳腺病杂志(电子版), 2008, 2: 470-473.
- [8] 张素和, 辛映卿, 庄少惠, 等. 氯诺昔康联合吗啡用于全麻乳腺癌根治术后自控镇痛的研究. 中国妇幼保健, 2006, 21: 1276-1277.
- [9] 黄世杰. 非甾体类抗炎药物在超前镇痛中的作用. 国外医学 药学分册, 2004, 31: 228.
- [10] Alehagen S, Wijma B, Lundberg U, et al. Fear pain and stress hormones during childbirth. Psychosom Obstet Gynaecol, 2005, 26: 153-165.
- [11] Fomai M, Colucci R, Graziani F, et al. Cyclooxygenase-2 induction after oral surgery does not entirely account for analgesia after elective blockade of cyclooxygenase-2 in the preoperative period. Anesthesiology, 2006, 104: 152-157.

(收稿日期: 2009-12-24)

(本文编辑: 赵彬)

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/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, 4(2): 144-148.