

- (8): 580-585.
- [9] LIAO Z, KOMAKI R, MILAS L, *et al.* A phase I clinical trial of thoracic radiot herapy and concurrent celecoxib for patients with unfavorable performance status inoperable/unresectable non small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(9): 3342-3348.
- [10] KHAN Z, KHAN N, TIWARI RP, *et al.* Biology of Cox-2: an application in cancer therapeutics[J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(7): 1082-1093.
- [11] 曹 静, 赵志华, 李道明. MTT 法测定食管癌细胞株化疗药物敏感性[J]. 肿瘤基础与临床, 2006, 19(3): 187-188.
- [12] CSIKI I, MORROW JD, SANDLER A, *et al.* Targeting cyclooxygenase-2 in recurrent non-small cell lung cancer: a phase trial of celecoxib and docetaxel[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(18): 6634-6640.
- [13] LU X, WEI H, ZHANG X, *et al.* Rapamycin synergizes with low-dose oxaliplatin in the HCT116 colon cancer cell line by inducing enhanced apoptosis[J]. Oncol Lett, 2011, 2(4): 643-647.

[文章编号]1007-7669(2013)05-0405-04

帕瑞昔布超前镇痛对胃癌根治术患者炎症因子及应激反应的影响

孙立新, 于 洋, 张彦平, 时 飞
(青岛市市立医院东院 麻醉科, 山东 青岛 266071)

[关键词] 帕瑞昔布; 镇痛; 应激; 炎症反应; 超前镇痛

[摘要] 目的 观察帕瑞昔布超前镇痛对拟行胃癌根治术患者炎症因子及应激反应的影响。方法 40例拟行胃癌根治术患者随机分为试验组和对照组, 每组20例, 两组麻醉方法相同。患者自控镇痛(PCA)泵中镇痛药为吗啡 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 术毕即连接 PCA 泵。试验组麻醉诱导后静脉注射(静注)首剂帕瑞昔布 40 mg, 对照组于术毕即刻静注首剂帕瑞昔布 40 mg, 均于术后 12、24 和 36 h 注射帕瑞昔布 40 mg。术后 6、12、24、36 和 48 h 评价安静痛和咳嗽痛视觉模拟评分(VAS); 记录 PCA 有效按压次数及药物用量; 于麻醉前、手术结束时、术后 12 h 及 24 h 测定血白细胞介素 6 (IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、皮质醇及血管紧张素(AT)浓度。结果 PCA 镇痛开始后 6 h 试验组安静痛和咳嗽痛 VAS 评分均低于对照组, 有显著差异 ($P < 0.05$); 试验组患者有效按压次数及药物用量亦低于对照组 ($P < 0.05$)。手术结束至术后 24 h 试验组患者 IL-6、TNF- α 、皮质醇及 AT 水平均低于对照组, 差异有显著意义 ($P < 0.05$), 术后 12、24 h 试验组患者 IL-8 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组均无严重不良反应发生, 不良反应发生率无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 帕瑞昔布超前镇痛对胃癌根治术患者有良好的镇痛效果, 可降低炎症因子、应激反应激素水平。

[中图分类号] R614 [文献标志码] A

Effects of preemptive analgesia with parecoxib on inflammatory factors and stress response in patients undergoing radical resection for gastric cancer

SUN Li-xin, YU Yang, ZHANG Yan-ping, SHI Fei
(Department of Anesthesiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao SHANDONG 266071, China)

[收稿日期] 2012-03-20 [接受日期] 2012-10-12

[作者简介] 孙立新, 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事临床麻醉与镇痛的研究, E-mail: sunlixin1221@sina.com

[责任作者] 张彦平

[KEY WORDS] parecoxib; analgesia; stress; inflammatory response; preemptive analgesia

[ABSTRACT] AIM To investigate effects of preemptive analgesia with parecoxib on inflammatory factors and stress response in patients undergoing radical resection for gastric cancer. METHODS Forty patients were randomly allocated into trial group and control group (20 in each), and received the same anaesthesia. Both group received patient controlled analgesia (PCA) with morphine ($1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) and the PCA pump began at the end of the operation. Patients in the trial group received intravenous parecoxib 40 mg after anesthesia induction, while other patients in the control group received intravenous parecoxib 40 mg at the end of the operation. Both group received intravenous parecoxib 40 mg at 12, 24 and 36 h after the operation. The following indexes were recorded after the operation: visual analogue score (VAS), effective delivery, and drug dose. Venous blood samples were taken before anesthesia induction, at the end of operation, at 12 h and 24 h after operation for determination of serum interleukin-6 (IL-6), IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α), cortisol and angiotensin (AT) concentrations. RESULTS The VAS of quiet and cough in the trial group was significantly lower than that in the control group at 6 h after PCA pump used ($P < 0.05$). Effective delivery and drug dose in the trial group were significantly lower than those in the control group after PCA pump used ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, serum IL-6, TNF- α , cortisol and AT concentrations were significantly lower from the end of operation to 24 h after operation in the trial group, and serum IL-8 concentration was significantly lower at 12 h and 24 h after operation in the trial group. There was no significant difference in incidence rate of adverse drug reactions between two groups ($P > 0.05$). CONCLUSION Parecoxib can relief pain in patients undergoing radical resection for gastric cancer efficiently, decrease inflammatory factors levels, and control stress response.

胃癌根治术因手术创伤大、牵拉内脏、术后疼痛、机械通气、输血输液等原因, 导致炎症细胞激活及应激激素释放, 引起活跃的炎症反应和应激反应, 增加术后并发症, 甚至危及患者预后^[1]。炎症因子及应激激素的释放是术后疼痛的重要原因之一, 具有很强的外周或中枢神经系统致痛作用, 可加速环加氧酶(COX)合成并通过该途径诱导前列腺素(PGs)生成, 刺激COX-2的大量释放^[2]。帕瑞昔布(parecoxib)是高选择性COX-2抑制剂伐地昔布的酰胺前体化合物^[2], 本研究旨在观察帕瑞昔布超前镇痛对拟行胃癌根治术患者炎症因子及应激反应的影响。

一般资料 选择2011年8月至2011年12月我院普外科择期拟行胃癌根治术患者40例, 但不包括胃大部切除术或腹腔镜手术患者, ASA ~ 级, 年龄42 ~ 72岁, 体重55 ~ 88 kg, 体重指数(BMI) $< 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。所有患者均无非甾体类抗炎药过敏、慢性疼痛、长期服用镇痛药史, 出血及凝血异常, 严重肝、肾功能不全, 严重心功能不全及内分泌疾病。按照随机表法分为试验组和对照组, 每组20例。两组年龄、性别、体重、身高、手术时间等无显著差异($P > 0.05$), 见表1。

表1 两组一般资料比较

$n = 20$

指标	对照组	试验组
年龄/岁	64 ± 6	62 ± 8
性别/例		
男	15	16
女	5	4
身高/cm	168 ± 11	170 ± 12
体重/kg	67 ± 10	69 ± 12
手术时间/min	188 ± 26	194 ± 31
芬太尼用量/mg	4.4 ± 0.5	4.6 ± 0.6

两组比较, 经 t 或 χ^2 检验: 均 $P > 0.05$

麻醉及镇痛方法 麻醉前30 min均肌内注射阿托品0.5 mg。所有患者均采用静吸复合全麻。患者入室后, 开放静脉, 监测桡动脉压、心率、心电图和脉搏血氧饱和度(SpO_2), 右颈内静脉置管监测中心静脉压。麻醉诱导用咪达唑仑 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、丙泊酚 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、芬太尼 $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、维库溴铵 $0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。气管插管后接麻醉机行机械通气, 潮气量(V_T) $8 \sim 10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 维持呼气末二氧化碳分压($P_{\text{ET}}\text{CO}_2$) $35 \sim 45 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。所有患者术中应用芬太尼、丙泊酚并吸入七氟烷维持麻醉深度。术毕两组即应用患者自控镇痛(PCA)泵(美国雅培公司)行自控镇痛, 镇痛药为吗啡(morphine, 沈阳第一制药有限公司, 批号: 110404) $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 参数设置为:

负荷剂量 1 mg, 单次给药剂量 1 mg, 锁定时间 10 min, 持续输注剂量 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, 每 4 h 最大限量 20 mg。试验组于麻醉诱导后静脉注射(静注)首剂帕瑞昔布钠(Pfizer 公司, 美国, 批号: A2TKB) 40 mg, 对照组术毕即刻静注帕瑞昔布 40 mg, 两组均于术后 12、24 和 36 h 静注帕瑞昔布 40 mg。术毕均给予托烷司琼 3 mg, 送麻醉恢复室监测, 待意识清醒、呼吸恢复及具备拔管指征后拔出气管导管。

观察指标 PCA 镇痛开始后 6、12、24、36 和 48 h 分别对患者的安静痛和咳嗽痛进行视觉模拟评分(VAS, 0 分为无痛, 10 分为剧痛)。记录有效按压次数及药物用量。两组分别于麻醉前、手术结束、术后 12 h 及术后 24 h 抽取静脉血 4 mL, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆白细胞介素 6(IL-6)、IL-8 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 浓度(试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供), 放射免疫法测定皮质醇(试剂盒由上海研生化试剂有限公司提供), 采用 ELISA 检测血管紧张素水平(AT, 检测试剂盒由上海研域化学试剂有限公司提供)。

统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件处理, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结果

1 镇痛效果 PCA 镇痛开始后 6 h 试验组安静痛和咳嗽痛 VAS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$), 其他时间点两组间 VAS 评分差异无显著意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2 药物用量 试验组 PCA 有效按压 (38 ± 9) 次, 吗啡用量 (58.8 ± 15.2) mg, 对照组分别为 (47 ± 12) 次、(70.5 ± 21.4) mg, 试验组有效按压次数及吗啡用量均低于对照组, 有显著差异 ($P <$

表 2 镇痛开始后两组不同时点疼痛 VAS 评分比较

$n = 20, \bar{x} \pm s, \text{分}$			
组别	时间	安静痛	咳嗽痛
对照	6 h	2.5 ± 0.4	3.9 ± 0.8
	12 h	2.2 ± 0.3	3.3 ± 0.7
	24 h	2.0 ± 0.3	3.0 ± 0.5
	36 h	1.8 ± 0.3	2.6 ± 0.4
	48 h	1.5 ± 0.2	2.7 ± 0.3
试验	6 h	2.1 ± 0.3^b	3.2 ± 0.6^b
	12 h	2.0 ± 0.3^a	3.0 ± 0.5^a
	24 h	1.9 ± 0.3^a	3.0 ± 0.4^a
	36 h	1.7 ± 0.2^a	2.8 ± 0.5^a
	48 h	1.5 ± 0.2^a	2.7 ± 0.4^a

经 *t* 检验: 与对照组比较, $^a P > 0.05$, $^b P < 0.05$

0.05)。

3 炎症因子及应激激素 手术结束时至术后 24 h 试验组患者 IL-6、TNF- α 、皮质醇及 AT 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 术后 12、24 h 试验组患者 IL-8 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

4 不良反应 术后 48 h 内, 试验组出现恶心 1 例 (5%), 高血压 2 例 (10%), 对照组恶心 2 例 (10%), 高血压 2 例 (10%), 瘙痒 1 例 (5%), 未见呕吐、尿潴留等不良反应。两组不良反应发生率差异无显著意义 ($P > 0.05$)。恶心与瘙痒无特殊处理, 高血压患者予硝酸甘油静脉滴注, 排气后血压仍高者改用硝苯地平口服。

讨论 超前镇痛是指在手术等伤害性刺激作用于机体引起的疼痛出现之前, 就采取镇痛措施, 以阻止感受性伤害的传入及中枢神经系统敏感化, 达到减轻术后疼痛、镇痛时间延长及减少镇痛药使用的目的^[3]。超前镇痛必须涵盖整个围术期, 包括切皮至术后镇痛各个炎症反应阶段, 如果不能充分术后镇痛, 即便术中镇痛措施足够, 也可能再次诱发中枢敏化。本研究中根据帕瑞昔布药效学及药动学特点围术期分 4 次应用帕瑞昔布, VAS 评分较低, 患者感觉舒适。研究表明^[4]帕瑞昔布联合阿片类药物用于胸科术后镇痛, 可增强镇痛效果

表 3 两组患者不同时点炎症因子及应激激素水平

$n = 20, \bar{x} \pm s$						
组别	时间	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-8/ng·L ⁻¹	TNF- α /g·L ⁻¹	皮质醇/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	AT /ng·L ⁻¹
对照	麻醉前	34.7 ± 8.6	12.8 ± 3.0	1.40 ± 0.30	234 ± 30	45.8 ± 12.9
	手术结束	47.2 ± 12.7	21.2 ± 4.8	1.98 ± 0.32	325 ± 68	122.4 ± 28.7
	术后 12 h	52.1 ± 13.2	24.9 ± 5.4	2.35 ± 0.46	347 ± 71	115.6 ± 21.7
	术后 24 h	53.8 ± 12.9	26.7 ± 5.1	2.22 ± 0.43	365 ± 56	105.8 ± 18.3
试验	麻醉前	32.4 ± 9.3^a	13.6 ± 3.1^a	1.38 ± 0.27^a	212 ± 35^a	42.4 ± 10.3^a
	手术结束	38.5 ± 11.2^b	18.5 ± 4.2^a	1.60 ± 0.36^b	267 ± 52^b	92.3 ± 20.6^b
	术后 12 h	44.3 ± 12.4^b	19.5 ± 4.5^b	1.73 ± 0.37^b	296 ± 60^b	81.8 ± 17.9^b
	术后 24 h	42.6 ± 10.2^b	21.0 ± 4.2^b	1.62 ± 0.35^b	301 ± 55^b	75.4 ± 15.2^b

IL-6: 白细胞介素 6, IL-8: 白细胞介素 8, TNF- α : 肿瘤坏死因子 α , AT: 血管紧张素。经 *t* 检验: 与对照组比较, $^a P > 0.05$, $^b P < 0.05$

并减少阿片类药物用量。本研究将帕瑞昔布用于胃癌根治术患者的超前镇痛, 结果显示术后 6 h 试验组 VAS 评分低于对照组, 且术后吗啡用量明显少于对照组, 提示超前镇痛用药优于术后用药。术后 12 h 至 48 h 两组间 VAS、按压次数相当, 可能与对照组应用帕瑞昔布后抗炎作用显现及术后疼痛应激得到一定程度控制有关。

TNF- α 是由巨噬细胞、单核细胞等释放的一种多肽物质, 炎症早期产生, 诱发 IL-6 和 IL-8 以及继发性炎症介质的释放^[5]。IL-6 和 IL-8 是重要的促炎细胞因子, 既表示机体应激启动, 又表示炎症反应存在状态。IL-6 是手术创伤后组织损伤的标志, 其在体循环中的浓度与手术大小以及组织损伤范围密切相关^[6]。IL-8 是单核巨噬细胞和血管内皮细胞分泌的炎症因子, 可促使中性粒细胞释放细胞毒性产物, 加重炎症反应。合理有效镇痛能降低促炎因子浓度, 抑制炎症早期反应, 而超前镇痛则可能进一步削弱炎症因子的释放, 降低疼痛敏感度^[7, 8]。本研究结果显示帕瑞昔布超前镇痛可明显降低术后 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的水平, 具有抗炎作用。皮质醇、AT 是反映机体应激反应的敏感指标之一, 也是机体维持适度应激的重要保护机制。试验组患者进行超前镇痛, 安静痛和咳嗽痛 VAS 评分下降的同时, 皮质醇、AT

水平相应下降, 证明帕瑞昔布超前镇痛可减轻疼痛引起的应激反应。PANDAZI 等^[9]将帕瑞昔布超前镇痛用于结直肠癌患者, 结果与本研究相似, 吗啡用量减少, 术后 24 h IL-6 水平下降。徐丽丽等^[10]研究发现帕瑞昔布超前镇痛用于眼科手术患者, 可降低血浆 IL-6、IL-8、儿茶酚胺类应激激素浓度及 VAS, 但血浆 TNF- α 浓度未见变化, 可能与眼科手术与胃癌根治术手术创伤程度不同有关。

综上所述, 帕瑞昔布可对胃癌根治术患者产

生良好的超前镇痛效果, 降低炎症因子及控制应激反应水平。

[参考文献]

- [1] SERVIS D, BUSIC Z, STIPANCIC I, *et al.* Serum cytokine changes after gastric resection or gastrectomy for gastric cancer [J]. 2008, 55(8): 1868-1872.
- [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[J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(1): 7-10.
- [3] KISSIN I. Preemptive analgesia[J]. Anesthesiology, 2000, 93(4): 1138-1143.
- [4] 艾春雨, 马虹. 帕瑞昔布复合舒芬太尼用于胸外科手术术后镇痛的疗效及安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(9): 670-672.
- [5] ESME H, KESLI R, APILIOGULLARI B, *et al.* Effects of flurbiprofen on CRP, TNF- α , IL-6, and postoperative pain of thoracotomy[J]. Int J Med Sci, 2011, 8(3): 216-221.
- [6] MORI T, MIYAMOTO T, YOSHIDA H, *et al.* IL-1 β and TNF α -initiated IL-6-STAT3 pathway is critical in mediating inflammatory cytokines and RANKL expression in inflammatory arthritis[J]. Int Immunol, 2011, 23(11): 701-712.
- [7] BEILIN B, SHAVIT Y, TRABEKIN E, *et al.* The effects of postoperative pain management on immune response to surgery[J]. Anesth Analg, 2003, 97(3): 822-827.
- [8] BEILIN B, BESSLER H, MAYBURD E, *et al.* Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period[J]. Anesthesiology, 2003, 98(1): 151-155.
- [9] PANDAZI A, KAPOTA E, MATSOTA P, *et al.* Preincisional versus postincisional administration of parecoxib in colorectal surgery: effect on postoperative pain control and cytokine response. A randomized clinical trial[J]. World J Surg, 2010, 34(10): 2463-2469.
- [10] 徐丽丽, 沈建军, 周海燕. 帕瑞昔布超前镇痛对眼科手术患者围术期细胞因子及应激激素的影响[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(27): 1893-1896.