

## • 临床论著 •

# 帕瑞昔布联合地佐辛抑制瑞芬太尼全静脉麻醉术后痛觉超敏

孙建刚 吕国义

**【摘要】** 目的 观察单独给予地佐辛或地佐辛联合帕瑞昔布对瑞芬太尼复合静脉全身麻醉术后痛觉超敏的影响。方法 拟全麻下行子宫切除术患者 150 例, ASA I ~ II 级, 随机分为 I 组、II 组、III 组、IV 组和 V 组, 每组各 30 例。手术结束前 30 min, I 组静脉给予帕瑞昔布钠 40 mg, II 组给予芬太尼 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , III 组和 IV 组分别给予地佐辛 5 mg 和 10 mg, V 组给予地佐辛 5 mg 联合帕瑞昔布钠 40 mg。观察比较苏醒期五组患者的躁动评分(RS)、镇静评分(Ramsay)和疼痛评分(VAS)、不良反应(嗜睡、恶心、呕吐等)。记录自停药至患者自主呼吸恢复时间、睁眼时间和拔管时间。结果 II 组、IV 组和 V 组患者躁动和疼痛发生率均低于 I 组和 III 组( $P < 0.05$ ), II 组、IV 组和 V 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。II 组和 IV 组不良反应发生率高于 I 组、III 组和 V 组( $P < 0.05$ )。呼吸恢复时间、睁眼时间、拔管时间五组比较, II 组和 IV 组稍延长, 但差异无统计学意义。结论 帕瑞昔布联合地佐辛能有效抑制瑞芬太尼复合全麻术后痛觉超敏, 效果满意, 药物相关不良反应少, 安全可行。

**【关键词】** 痛觉过敏; 麻醉; 帕瑞昔布钠; 地佐辛; 瑞芬太尼

**Parecoxib combined with dezocine attenuates postoperative allodynia and hyperalgesia after remifentanyl based intravenous anesthesia** SUN Jian-gang, LV Guo-yi. Department of Anesthesiology, The 2nd Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: LV Guo-yi, Email: lvguoyiys@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of premedication of dezocine parecoxib combined with dezocine on postoperative allodynia and hyperalgesia after remifentanyl based combined anesthesia. **Methods** 150 patients with hysteromyoma, scheduled for hysterectomy, ASA grade I - II, who would receive remifentanyl based combined general anesthesia, were randomly divided into 5 groups. Parecoxib 40 mg was given to group I, Fentanyl 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  was given to group II, dezocine 5 mg and 10 mg were given to III and IV groups respectively, and dezocine 5 mg combined with parecoxib 40 mg were given to group V at 30 min the end of the operations intravenously. Observe and compare the emergence of five groups of patients the occurrence of agitation, pain score and side effects (nausea, vomiting, etc.), and spontaneous breath recovery time, open time and extubation time were recorded as well. **Results** In II, IV and V groups the incidence of agitation and pain was lower than in I and III groups ( $P < 0.05$ ). In II, IV and V groups there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). In II and IV groups adverse reaction rate was more than in I, III and V groups ( $P < 0.05$ ). No significant statistic differences had been showed in spontaneous breath recovery time, open time and extubation time among five groups. **Conclusions** Parecoxib combined with dezocine preemptive analgesia in preventing of early postoperative pain has a good effect, and can reduce the incidence of adverse reactions.

**【Key words】** Hyperalgesia; Anesthesia; Parecoxib; Dezocine; Remifentanyl

瑞芬太尼是近年人工合成的新型超短效阿片受体激动剂, 具有起效快、镇痛作用强、体内代谢恒定、半衰期短、清除快、患者苏醒迅速等特点, 有很好的可控性, 是全麻期间镇痛不可或缺的重要组成部分<sup>[1]</sup>, 临床应用广泛。但手术结束, 停止输注瑞芬太尼后短时间内, 患者

常出现痛觉过敏和(或)异常痛觉<sup>[2-4]</sup>。研究表明, 阿片类耐受的发生与环加氧酶活性增强关系密切<sup>[5]</sup>。地佐辛属于阿片受体部分激动-拮抗剂, 中枢镇痛作用比吗啡、可待因和喷他佐辛更强, 治疗剂量无呼吸抑制, 适用于全身麻醉恢复期镇痛。帕瑞昔布是近年推出的非甾体抗炎药, 选择性抑制环氧化酶-2(COX-2)活性, 抑制前列腺素 E 合成, 削弱外周伤害性感受器对痛觉信号的放大效应, 抑制外周和中枢敏化, 常与阿片类或局

麻药联合治疗神经病理性痛症及围术期多模式镇痛。本文观察单独给予地佐辛或地佐辛联合帕瑞昔布对瑞芬太尼复合全麻停药后发生的痛觉过敏和(或)异常痛觉的临床疗效。

### 资料与方法

1. 一般资料:选择2011年1月至2011年12月天津医科大学第二医院妇科患子宫肌瘤、拟择期行子宫切除术患者150例,ASA I或II级,年龄30~60岁,排除高血压、冠心病、糖尿病等疾病;无神经系统疾病史;无长期应用阿片类药物史;无帕瑞昔布及地佐辛制剂成分过敏史;无消化系统溃疡病史;术前检查心、肝、肾功能正常;手术时间60~120 min。患者随机分为I组、II组、III组、IV组和V组,每组各30例。

2. 麻醉过程:术前30 min常规肌内注射阿托品0.5 mg,入室后常规监测无创血压、心率、心电图、脉搏血氧饱和度和呼吸频率。全麻诱导用药为:咪达唑仑2~3 mg,芬太尼2~3 μg/kg,罗库溴铵0.6 mg/kg,丙泊酚2.0 mg/kg;气管插管后行控制通气,维持 $P_{ET}CO_2$  35~45 mm Hg, BIS值保持在40~60。手术过程中持续静脉泵注丙泊酚4~12 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,瑞芬太尼0.2~0.6 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>,间断静注罗库溴铵0.3 mg/kg维持肌松。手术结束前30 min,停止追加罗库溴铵。I组静脉给予帕瑞昔布钠40 mg;II组给予芬太尼1 μg/kg;III组、IV组分别给予地佐辛5 mg和10 mg,V组给予地佐辛5 mg联合帕瑞昔布40 mg。手术缝皮结束时停止泵注丙泊酚和瑞芬太尼,待自主呼吸潮气量>200 ml后,静注新斯的明0.04 mg/kg和阿托品0.01 mg/kg拮抗残余肌松,满足拔管指征后,拔除气管导管。

3. 观察指标:手术结束,患者转入麻醉后恢复室,记录自停止输注丙泊酚和瑞芬太尼至患者自主呼吸恢复时间、睁眼时间和拔管时间。记录各组患者进入恢复室后5 min、10 min、15 min躁动评分,以3个时间点躁动评分均值代表该患者的实际躁动评分(RS)(0~3分):0分,无躁动;1分,轻度躁动;2分,吸痰等刺激时稍有躁动,无吸痰时有挣扎,但不剧烈,不需要医护人员

制动;3分,重度躁动,为剧烈挣扎,需医护人员制动<sup>[6]</sup>。躁动评分0~1分为满意,>2分为不满意,静脉补充芬太尼加氟哌利多(依诺伐,NLA)半量2 ml。镇静评分(Ramsay)<sup>[7]</sup>:1分为烦躁不安;2分为安静合作;3分为嗜睡,对指令反应敏捷,但发音含糊;4分为睡眠状态,可唤醒;5分为对呼叫反应迟钝;6分为深睡,呼唤无反应。镇痛评分:0级为完全无痛(VAS=0),1级为疼痛但可以忍受(1分≤VAS≤3分),2级为疼痛难以忍受(4分≤VAS≤7分),3级为剧烈疼痛(8分≤VAS≤10分)。不良反应发生情况包括嗜睡、呼吸抑制、恶心及呕吐等。

4. 统计学分析:采用SPSS 10.0统计软件,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组计量资料比较采用方差分析,率的比较采用R×C列联表的卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结果

1. 一般资料(表1):三组患者一般情况、手术类型、手术时间差异无统计学意义。

2. 苏醒期指标(表2,3):躁动和疼痛发生率组间比较有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中II组、IV组和V组患者躁动和疼痛发生率均低于I组和III组( $P < 0.05$ ),II组、IV组和V组间差异无统计学意义。呼吸恢复时间、睁眼时间、拔管时间三组比较,II组和IV组延长,但差异无统计学意义。

3. 不良反应发生情况;II组恶心4例,呕吐3例,呼吸抑制5例;III组与V组恶心各2例,呕吐各2例;IV组恶心8例,呕吐4例。不良反应发生率组间比较有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中II组与IV组不良反应发生率高于I组、III组与V组( $P < 0.05$ )。

### 讨论

近年来,瑞芬太尼已被广泛用于静脉复合全麻术中镇痛。但停止输注瑞芬太尼后数分钟,患者会出现与以往术中使用芬太尼、舒芬太尼镇痛时异样的剧烈痛感,所谓痛觉过敏和(或)异常痛觉,造成苏醒期躁动。全麻术后充分镇痛镇静可明显降低苏醒期躁动及

表1 各组患者一般情况、手术时间及术中出血量( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	麻醉时间(min)	术中出血(ml)
I组	30	40.2 ± 10	161.13 ± 4.34	64.60 ± 7.57	110.00 ± 37.41	191.00 ± 162.73
II组	30	41.3 ± 10	159.33 ± 5.10	66.63 ± 6.00	109.00 ± 31.05	185.66 ± 155.00
III组	30	40.6 ± 10	160.20 ± 2.90	65.23 ± 8.69	109.66 ± 37.29	190.00 ± 202.26
IV组	30	41.1 ± 10	160.57 ± 3.54	65.58 ± 7.12	110.01 ± 34.67	188.11 ± 160.92
V组	30	40.4 ± 10	161.25 ± 5.12	66.38 ± 6.58	109.26 ± 36.18	189.78 ± 179.54

表2 各组患者术后RS和VAS分布情况(例)

组别	例数	RS				VAS		
		0分	1分	2分	3分	0级	1级	2级
I组	30	5	6	11	8	7	8	15
II组	30	23	4	2	1	25	3	2
III组	30	14	10	2	4	15	9	6
IV组	30	22	5	2	1	22	5	3
V组	30	22	5	2	1	24	5	1

表3 各组患者术后呼吸恢复时间、睁眼时间、拔管时间的比较(min,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	呼吸恢复时间	睁眼时间	拔管时间
I组	30	6.1 ± 2.6	7.6 ± 3.3	9.1 ± 3.6
II组	30	6.9 ± 3.1	8.9 ± 3.1	10.2 ± 3.5
III组	30	6.2 ± 2.9	7.5 ± 2.9	9.3 ± 3.7
IV组	30	6.4 ± 2.5	8.3 ± 3.2	9.7 ± 3.5
V组	30	6.0 ± 2.4	7.7 ± 3.0	9.4 ± 3.6

随之发生的不利情况<sup>[8]</sup>。地佐辛是阿片受体混合激动-拮抗剂,激动 $\kappa$ 受体,对 $\mu$ 受体仅部分激动,不产生典型的 $\mu$ 受体依赖,是兼备阿片激动剂和拮抗剂双重作用的药物。镇痛作用强于吗啡、可待因和喷他佐辛,治疗剂量无呼吸抑制作用<sup>[9]</sup>。文献<sup>[10]</sup>报道,腹腔镜手术结束前30 min 肌内注射地佐辛0.1 mg/kg,能明显减轻术后切口痛,术后首次需要哌替啶镇痛的时间以及使用例数、次数明显减少,患者能更早下床活动,增加了对手术的满意度,可削减术后麻醉性镇痛药用量50%,降低全身麻醉术后躁动发生率。地佐辛不良反应轻,持续时间短暂,常见不良反应为恶心、呕吐和困倦,有明显的剂量依赖关系。本研究中II组、IV组和V组RS及VAS无差别,但IV组恶心、呕吐病例多于III组,呼吸恢复时间、睁眼时间、拔管时间II组延长。

帕瑞昔布钠是选择性COX-2抑制剂,能有效抑制外周和中枢COX-2的表达,减少前列腺素合成,起效快且镇痛作用持久,单次静脉注射40 mg后,7~13 min起效,药效维持6~12 h甚至更长<sup>[11]</sup>,镇痛效果确切,胃肠道不良反应显著低于非选择性COX抑制剂,且不影响血小板功能,不干扰凝血过程。近年研究证实,COX-2抑制剂具有中枢拮抗NMDA受体作用,可明显减弱动物阿片耐受<sup>[12-13]</sup>,提示选择性COX-2抑制剂可能对抗瑞芬太尼术后痛觉超敏有效。地佐辛为新型镇痛药物,主要激动 $\kappa$ 、 $\mu$ 受体,而对 $\mu$ 受体有激动和拮抗双重作用,所以呼吸抑制轻微,安全性高。对 $\delta$ 受体作用极弱,不产生烦躁焦虑感<sup>[14]</sup>。本文V组5 mg地佐辛联合40 mg帕瑞昔布钠,镇静、镇痛效果与IV组相当,

优于II组、III组,表明40 mg帕瑞昔布钠的镇痛效果与5 mg地佐辛接近;I组、III组躁动评分平均高于II组、III组、V组,I组6例、III组2例患者需静脉补充NLA 1.5~2 ml镇痛并制止躁动,表明单纯40 mg帕瑞昔布钠或5 mg地佐辛不足以缓解静脉持续输注瑞芬太尼后痛觉超敏,而V组帕瑞昔布钠40 mg联合地佐辛5 mg能有效抑制痛觉超敏,效果满意,则表明二者间事实存在协同作用,可能与两者同时在中枢和外周抑制神经元敏化有关。从不良反应发生情况看,V组恶心、呕吐病例明显少于IV组,一定程度表明地佐辛不良反应的剂量依赖关系,而联合应用非甾体抗炎药帕瑞昔布钠可显著削减麻醉性镇痛药剂量,降低麻醉性镇痛药剂量依赖性不良反应发生率。

综上所述,地佐辛联合帕瑞昔布钠对治疗持续输注瑞芬太尼复合麻醉术后痛觉过敏和(或)异常痛觉有效,不良反应发生率低,无明显呼吸抑制,不影响拔管时间,可作为临床预防和治疗瑞芬太尼复合麻醉术后痛觉超敏的一个选择。由于本研究仅设立了一个40 mg帕瑞昔布钠联合5 mg地佐辛的组别,未能深入探讨两药联合使用时的合理剂量,故仍需进一步深入工作。

#### 参 考 文 献

- [1] Eberhart LH, Eberspaecher M, Wulf H, et al. Fast-track eligibility, costs and quality of recovery after intravenous anaesthesia with propofol-remifentanyl versus balanced anaesthesia with isoflurane-alfentanil. *Eur J Anaesthesiol*, 2004, 21: 107-114.
- [2] Thompson JP, Rowbotham DJ. Remifentanyl--an opioid for the 21st century. *Br J Anaesth*, 1996, 76: 341-343.
- [3] Hansen EG, Duedahl TH, Rømsing J, et al. Intra-operative remifentanyl might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49: 1464-1670.
- [4] 解雅英, 吴莉, 刘慧芳. 氟比洛芬酯防治瑞芬太尼复合麻醉术后急性疼痛的疗效观察. *内蒙古医学院学报*, 2010, 32: 141-143.
- [5] Tröster A, Sittl R, Singler B, et al. Modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology*, 2006, 105: 1016-1023.
- [6] Cravero JP, Beach M, Thyr B, et al. The effect of small dose fentanyl on the emergence characteristics of pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Anesth Analg*, 2003, 97: 364-367.
- [7] Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 1974, 2: 656-659.
- [8] 邓立琴, 丁凤兰, 刘红. 全麻术后躁动225例分析. *实用医学杂志*, 2006, 22: 165-167.
- [9] 段砺瑕, 李晓玲. 地佐辛注射液的药理作用及临床应用. *中国新药杂志*, 2004, 13: 851-852.
- [10] 刘萍, 黄红, 栗俊. 地佐辛超前镇痛在妇科腹腔镜手术中的应用. *昆明医学院学报*, 2010, 31: 57-60.
- [11] 黄礼兵, 崔苏扬. 帕瑞昔布钠在术后镇痛中的应用进展. *重庆医学*, 2010, 39: 355-358.
- [12] Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, et al. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci*, 2001, 21: 5847-



5853. 果影响[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5:5796-5797.  
[13] 李淑琴,李文斌,孙晓彩,等. MK-801 抑制福尔马林实验引起的大鼠脊髓背角环氧合酶-2 的表达. 生理学报,2004,56:70-76. (收稿日期:2012-03-19)  
[14] 朱俊峰,江伟. 术前静脉注射地佐辛对妇科手术患者术后镇痛效 (本文编辑:吴莹)

孙建刚,吕国义. 帕瑞昔布联合地佐辛抑制瑞芬太尼全静脉麻醉术后痛觉超敏[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(4):1441-1444.

