

氟比洛芬酯、舒芬太尼、高乌甲素复合曲马多用于腹腔镜胆囊切除术后静脉镇痛对凝血功能的影响和安全性比较[△]

苗 茜*,戴 丽,邵 青,崔东风,杜 红,高向利,阮颜梅,陈 澜(重庆市红十字会医院/江北区人民医院麻醉科,重庆 400020)

中图分类号 R614 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0303-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.05

摘 要 目的:比较氟比洛芬酯、舒芬太尼、高乌甲素复合曲马多用于腹腔镜胆囊切除术后静脉镇痛对凝血功能的影响和安全性。方法:180例腹腔镜胆囊切除术后给予静脉镇痛患者随机均分为F组、S组和L组。所有患者术毕即刻接静脉电子镇痛泵,F组患者给予氟比洛芬酯注射液150 mg,S组患者给予舒芬太尼注射液100 μg,L组患者给予高乌甲素注射液24 mg。各组均复合盐酸曲马多注射液进行自控静脉镇痛。观察各组患者术毕及术后4、8、16、24、36、48 h的视觉模拟(VAS)评分,术前(T₀)、术毕(T₁)、术后第1天(T₂)、术后第2天(T₃)的血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)及不良反应发生情况。结果:F、S组患者术后4、8、16 h的VAS评分均显著低于同组术毕时和L组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),但F、S组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);各组患者T₁、T₂、T₃时PLT显著低于同组T₀时,PT、APTT均显著高于同组T₀时,S组患者T₂时MPV均显著高于同组T₀、T₁时,L组患者T₂、T₃时MPV均显著高于同组T₀、T₁时,F、S组患者T₁、T₂、T₃时及L组患者T₁时INR均显著高于同组T₀时,差异均有统计学意义($P<0.05$),但各组间及F组患者各时点MPV比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。F组患者不良反应发生率显著低于S组和L组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但S、L组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:氟比洛芬酯、舒芬太尼、高乌甲素复合曲马多均可用于腹腔镜胆囊切除术后静脉镇痛,可降低血小板数量,抑制高凝状态,而无出血倾向,但氟比洛芬酯复合曲马多安全性较好。

关键词 氟比洛芬酯;舒芬太尼;高乌甲素;曲马多;静脉镇痛;腹腔镜胆囊切除术;凝血功能;安全性

Comparison of Effect of Coagulation and Safety of Postoperative Intravenous Analgesia of Flurbiprofen Axetil, Sufentanyl and Lappaconitine Combined with Tramadol for Laparoscopic Cholecystectomy

MIAO Qian, DAI Li, SHAO Qing, CUI Dongfeng, DU Hong, GAO Xiangli, RUAN Yanmei, CHEN Lan (Dept. of Anesthesiology, Hospital of Chongqing Red Cross/Peoples Hospital of Jiangbei District, Chongqing 400020, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the blood coagulation and safety of flurbiprofen axetil, sufentanyl and lappaconitine combined with tramadol for postoperative intravenous analgesia in laparoscopic cholecystectomy. **METHODS:** 180 patients who required intravenous analgesia after laparoscopic cholecystectomy were randomly divided into flurbiprofen axetil group (F), sufentanyl group (S) and lappaconitine group (L). All patients received intravenous electronic analgesia pump after intravenous anesthesia. Patients in group F were given 150 mg Flurbiprofen axetil injection; group S was given 100 μg Sufentanyl injection; and group L was given 24 mg Lappaconitine injection. Tramadol hydrochloride injection was used in each group for self-test of intravenous analgesia. VAS at the end of surgery and 4, 8, 16, 24, 36 and 48 h after surgery, PLT, MPV, PT, APTT, INR and ADR before surgery (T₀), the end of surgery (T₁), the first day (T₂) and second day (T₃) after surgery in 3 groups were observed. **RESULTS:** VAS scores after 4, 8 and 16 h in group F and group S were significantly lower than the end of surgery and both group F and group S were lower than group L ($P<0.05$), however, there was no significant difference between group F and group S ($P>0.05$); when PLT were significantly lower than T₀, PT and APTT at T₁, T₂ and T₃ were significantly higher than T₀, MPV in group S at T₂ was significantly higher than T₀, T₁ and T₃, MPV in group L at T₂ and T₃ was significantly higher than T₀ and T₁, INR in group F and group S at T₁, T₂ and T₃ and group L at T₁ was significantly higher than T₀ ($P<0.05$), and there was no significant difference in the MPV among 3 groups and group F at different time points ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions in group F was significantly lower than group S and group L ($P<0.05$), however, there was no significant difference between group S and group L ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Flurbiprofen axetil, sufentanyl and lappaconitine combined with tramadol can be used for postoperative intravenous analgesia in laparoscopic cholecystectomy, reduce the number of platelets, inhibit hypercoagulable state and prolong coagulation without bleeding tendency. But flurbiprofen axetil combined with tramadol has better safety.

KEYWORDS Flurbiprofen axetil; Sufentanyl; Lappaconitine; Tramadol; Intravenous analgesia; Laparoscopic cholecystectomy; Coagulation function; Safety

[△]基金项目:重庆市卫生局医学科科研项目(No.2011-2-423);重庆市江北区第二批科技项目(No.20110208)

*主任医师,硕士研究生。研究方向:临床麻醉与术后镇痛。电话:023-88519116。E-mail:597618125@qq.com

本栏目协办

成都市术源文化传媒有限公司

地址:四川省成都市高新区天府大道北段28号茂业中心B座
电话:028-66562719 邮编:610000

腹腔镜胆囊切除术因其创伤小、恢复快、瘢痕小及并发症少等优点,已成为良性胆囊疾病患者行胆囊切除术的常规治疗手段^[1]。有部分患者因疼痛要求术后镇痛,而可选择的镇痛药物较多。有文献报道,腹腔镜胆囊切除术中气腹等因素可影响患者的凝血功能,导致高凝状态^[2-3]。为此,在本研究中笔者比较了氟比洛芬酯、舒芬太尼、高乌甲素复合曲马多用于腹腔镜胆囊切除术后静脉镇痛对凝血功能的影响和安全性,以为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年7月—2014年6月我院收治的180例行腹腔镜胆囊切除术患者。按随机数字表法将所有患者均分为F组、S组和L组。各组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

表1 各组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups ($\bar{x}\pm s, n=60$)

项目	F组	S组	L组
年龄,岁	40.6±13.4	37.6±13.8	41.8±13.3
男性/女性,例	20/40	16/44	17/43
身高,cm	165.8±8.1	164.5±8.3	164.9±7.5
体质量,kg	58.7±8.9	58.3±9.3	59.9±9.7
手术时间,min	111.1±37.1	104.5±37.0	106.2±37.1

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)按美国麻醉医师协会(ASA)分级为I~II级;(2)年龄18~65岁。排除标准:(1)患者术前24 h内接受过非甾体抗炎药(NSAIDs)或阿片类药物镇痛治疗;(2)对局部麻醉药、NSAIDs或阿片类药物过敏者;(3)使用NSAIDs有引发胃肠道溃疡、凝血功能障碍、心力衰竭及缺血性心脏病的风险;(4)不能理解视觉模拟评分法(VAS)含义。

1.3 麻醉方法

所有患者术前禁食12 h、禁饮4 h,入室后建立上肢静脉通道,输注0.9%氯化钠注射液,常规监测血压(BP)、心率(HR)、呼吸频率(RR)、心电图(ECG)及血氧饱和度(SpO_2),去氮给氧2~3 L/min。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑2~3 mg、依托咪酯0.2~0.3 mg/kg、舒芬太尼0.4~0.6 μ g/kg、阿曲库铵0.15 mg/kg,行气管内插管,听诊双肺呼吸音对称,固定气管导管,接麻醉机机械通气:氧流量1 L/min,吸入氧浓度100%,潮气量8~10 ml/kg,通气频率10~12次/min,维持呼气末二氧化碳分压($p_{ET}(CO_2)$)35~40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。麻醉维持:静脉输注丙泊酚2~3 mg/(kg·h)和瑞芬太尼0.1~0.2 μ g/(kg·min),维持HR与BP的波动幅度不超过术前水平的20%。

1.4 镇痛方法

术毕即刻所有患者给予自控静脉镇痛(PCIA),均接静脉电子镇痛泵,入室时记录BP、HR、 SpO_2 及RR。F组患者给予氟比洛芬酯注射液(北京泰德制药股份有限公司,规格:50 mg/5 ml)150 mg;S组患者给予舒芬太尼注射液(湖北宜昌人福药业有限责任公司,规格:50 μ g/ml)100 μ g;L组患者给予高乌甲素注射液(山东方明药业集团股份有限公司,规格:4 mg/2 ml)24 mg。各组均复合盐酸曲马多注射液0.6 g,同时给予盐酸昂丹司琼注射液4 mg,加入0.9%氯化钠注射液稀释至100 ml^[1-2],负剂量4 ml,背景输注速度2 ml/h,患者自控镇痛2 ml,锁定时间20 min。

1.5 观察指标

观察各组患者术毕及术后4、8、16、24、36、48 h的VAS评分,术前(T_0)、术毕(T_1)、术后第1天(T_2)、术后第2天(T_3)的血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)及不良反应发生情况。VAS评分标准:0分为无痛,10分为剧烈疼痛;VAS评分 ≤ 3 分为镇痛有效。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用Bonferroni校正,组内各时点两两比较采用重复测量方差分析及Bonferroni校正,VAS评分组间比较采用秩和检验(Kruskal-Wallis test);计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者各时点VAS评分比较

各组患者术毕时及L组各时点的VAS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);F、S组患者术后4、8、16 h的VAS评分均显著低于同组术毕时和L组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),但F、S组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 各组患者各时点VAS评分比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of VAS scores among 3 groups at different time points ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术毕	术后4h	术后8h	术后16h	术后24h	术后36h	术后48h
F组	60	2.0±0.3	1.5±0.2**	1.5±0.3**	1.6±0.1**	1.8±0.1	1.8±0.2	2.0±0.1
S组	60	2.0±0.2	1.5±0.3**	1.6±0.2**	1.5±0.2**	1.8±0.1	1.8±0.2	2.0±0.2
L组	60	2.0±0.3	2.0±0.1	1.9±0.2	1.9±0.3	2.0±0.2	2.0±0.1	2.2±0.1

注:与术毕时比较,* $P<0.05$;与L组比较,** $P<0.05$

Note: vs. at the end of surgery, * $P<0.05$; vs. group L, ** $P<0.05$

2.2 各组患者各时点PLT、MPV、PT、APTT、INR比较

各组患者 T_0 时PLT、MPV、PT、APTT、INR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);各组患者 T_1 、 T_2 、 T_3 时PLT显著低于同组 T_0 时,PT、APTT均显著高于同组 T_0 时,S组患者 T_2 时MPV均显著高于同组 T_0 时,L组患者 T_2 、 T_3 时MPV均显著高于同组 T_0 、 T_1 时,F、S组患者 T_1 、 T_2 、 T_3 时及L组患者 T_1 时INR均显著高于同组 T_0 时,差异均有统计学意义($P<0.05$),但各组间及F组患者各时点MPV比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.3 不良反应

F组患者发生4例恶心、1例呕吐、2例瘙痒,不良反应发生率为11.7%;S组患者发生5例恶心、3例呕吐、5例瘙痒、4例尿潴留,不良反应发生率为28.3%;L组患者发生5例恶心、4例瘙痒、8例面色潮红、5例头晕,不良反应发生率为36.7%。F组患者不良反应发生率显著低于S组和L组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但S、L组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术二氧化碳气腹、头高足低体位及手术时间延长等可造成门脉、下肢血流淤积,损伤内皮细胞,激活血液凝固与纤溶系统,阻止已激活的凝血因子稀释与清除,明显增加了INR和D-二聚体、纤维蛋白原及其降解产物水平,可能发生术后高凝状态^[3];增加术后8 h内形成血栓栓塞的风险^[2];也可能影响机体免疫反应,甚至导致缺氧、酸中毒^[4]。

氟比洛芬酯是以脂微球为药物载体的非甾体类靶向镇痛药,因其结构特点而具有靶向性、缓释性、转运性。该药能选择性聚集在手术切口、肿瘤部位与血管损伤部位,通过脊髓与

表3 各组患者各时点 PLT、MPV、PT、APTT、INR 比较 ($\bar{x} \pm s, n=60$)

Tab 3 Comparison of PLT, MPV, PT, APTT and INR among 3 groups at different time points ($\bar{x} \pm s, n=60$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
PLT, ×10 ⁹ L ⁻¹	F组	206.05 ± 71.00	179.02 ± 61.05*	177.11 ± 54.10*	167.09 ± 52.08*
	S组	209.00 ± 73.01	190.10 ± 76.10*	182.10 ± 73.03*	179.10 ± 69.02*
	L组	201.10 ± 66.10	181.00 ± 64.09*	178.09 ± 57.10*	175.11 ± 54.11*
MPV, fl	F组	10.00 ± 1.40	10.00 ± 1.31	10.10 ± 1.21	10.00 ± 1.31
	S组	9.90 ± 1.50	9.82 ± 1.40	10.12 ± 1.30**	10.00 ± 1.22
	L组	9.86 ± 1.61	10.00 ± 1.50	10.12 ± 1.30**	10.12 ± 1.30**
PT, s	F组	11.12 ± 0.81	11.17 ± 1.50*	11.61 ± 1.52*	11.62 ± 1.31*
	S组	11.13 ± 1.31	11.11 ± 2.01*	11.82 ± 1.30*	11.63 ± 1.22*
	L组	11.13 ± 1.90	12.10 ± 1.52*	11.67 ± 1.21*	11.70 ± 1.20*
APTT, s	F组	26.15 ± 5.30	33.13 ± 6.11*	30.67 ± 6.51*	30.7 ± 6.20*
	S组	26.54 ± 4.01	29.33 ± 7.60*	29.51 ± 5.01*	30.8 ± 5.09*
	L组	27.61 ± 5.21	31.18 ± 9.40*	29.84 ± 5.51*	30.5 ± 5.05*
INR	F组	0.93 ± 0.06	0.97 ± 0.12*	0.97 ± 0.11*	0.97 ± 0.10*
	S组	0.91 ± 0.07	0.99 ± 0.13*	0.99 ± 0.12*	0.97 ± 0.10*
	L组	0.95 ± 0.12	1.00 ± 0.11*	0.97 ± 0.09	0.97 ± 0.10

注:与T₀时比较,*P<0.05;与T₁时比较,**P<0.05

Note: vs. at T₀, *P<0.05; vs. at T₁, **P<0.05

外周抑制环氧化酶(COX),减少前列腺素的合成,降低手术创伤等引起的痛觉过敏状态,延长镇痛时间^[5-6];能抑制应激反应,减少炎症反应^[7],对急性炎症和化学性疼痛因子相关的炎性疼痛有良好的抑制作用^[8]。舒芬太尼是强效阿片类镇痛药,能选择性作用于μ受体,其亲和力是芬太尼的7~10倍,镇痛作用强,持续时间长^[9],复合曲马多用于术后镇痛安全、有效^[10-11]。高乌甲素可通过降低亚型P2X₃受体的表达和敏化,从而抑制疼痛传导产生镇痛作用^[12],复合芬太尼PCIA能抑制术后疼痛及手术创伤所致的应激反应,减少炎症反应,增强机体免疫功能,降低恶心呕吐及呼吸抑制的发生率^[13-14]。

本研究结果显示,各组患者VAS评分均≤3分,镇痛有效。F、S组患者术后4、8、16 h的VAS评分均显著低于同组术毕时和L组同期,差异均有统计学意义,但F、S组间比较差异均无统计学意义。F组患者不良反应发生率显著低于S组和L组,差异均有统计学意义,但S、L组间比较差异无统计学意义。各组患者T₁、T₂、T₃时PLT显著低于同组T₀时,PT、APTT均显著高于同组T₀时,S组患者T₂时MPV均显著高于同组T₀、T₁时,L组患者T₂、T₃时MPV均显著高于同组T₀、T₁时,F、S组患者T₁、T₂、T₃时及L组患者T₁时INR均显著高于同组T₀时,差异均有统计学意义,但各组间及F组患者各时间点MPV比较,差异均无统计学意义。与相关研究结果一致^[15]。这表明,腹腔镜胆囊切除术可使机体处于高凝状态,而氟比洛芬酯、舒芬太尼、高乌甲素复合曲马多有效抑制了血液凝固与纤溶系统,且并无出血倾向。氟比洛芬酯发挥抗血小板聚集功能的过程中,会增加出血风险,由此易诱发术后伤口渗血,故其术后镇痛的剂量选择很重要,剂量过高会危及患者的生命安全。本研究中使用氟比洛芬酯150 mg,未发现伤口渗血或腹腔引流管内鲜血持续流出,各组患者于术后1 d拔除腹腔引流管。提示使用该剂量氟比洛芬酯术后镇痛较为安全。其与曲马多复合应用的不良反应发生率低于舒芬太尼、高乌甲素复合曲马多。

综上所述,氟比洛芬酯、舒芬太尼、高乌甲素复合曲马多均可用于腹腔镜胆囊切除术后静脉镇痛,可降低血小板数量,抑制高凝状态,而无出血倾向,但氟比洛芬酯复合曲马多安全性较好。本研究中凝血功能检测指标比较局限,未检测血小板聚集功能(PAG)、D-二聚体、纤维蛋白原及其降解产物,具有一定的局限性。

参考文献

- [1] 但震宇,耿小平,朱立新,等.腹腔镜胆囊切除术影响高脂血症患者凝血功能和纤溶功能变化的研究[J].肝胆外科杂志,2009,17(3):18.
- [2] Amin B, Zhang C, Yan W, et al. Effects of pneumoperitoneum of on the coagulation system of patients: a prospective observational study[J]. *Chin Med J: Engl*, 2014, 127(14):2 599.
- [3] Ntourkis D, Sergentanis TN, Georgiopoulos I, et al. Sub-clinical activation of coagulation and fibrinolysis in laparoscopic cholecystectomy: do risk factors exist?[J]. *Int J Surg*, 2011, 9(5):374.
- [4] Torres K, Trebacz H, Bacik-Donica M, et al. Does thermodynamic stability of peritoneal collagen change during laparoscopic cholecystectomies? A differential scanning calorimetry (DSC) study[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(9):2 623.
- [5] Fujimoto Y, Nomura Y, Hirakawa K, et al. Flurbiprofen axetil provides a prophylactic benefit against mesenteric traction syndrome associated with remifentanyl infusion during laparotomy [J]. *J Anesth*, 2012, 26(4):490.
- [6] 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.
- [7] Chen JQ, Wu Z, Wen LY, et al. Preoperative and postoperative analgesic techniques in the treatment of patients undergoing transabdominal hysterectomy: a preliminary randomized trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15(1):70.
- [8] 杨其莲,卢静,张瑞雯,等.艾司氟比洛芬凝胶抗炎镇痛作用的药理学研究[J].中国新药与临床杂志,2006,25(4):266.
- [9] 焦亮,王晓东,刘雅欣,等.氟比洛芬酯和舒芬太尼用于颌面外科手术全麻苏醒期的比较[J].临床麻醉学杂志,2013,29(4):379.
- [10] 唐勇,徐骏,贾飞,等.舒芬太尼联合曲马多用于子宫动脉栓塞术后自控镇痛的临床研究[J].四川医学,2013,34(2):270.
- [11] Guo S, Duan G, Wang J, et al. Comparison of sufentanil-tramadol PCIA between laparoscopic cholecystectomy and gynecological laparoscopy[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2015, 53(2):150.
- [12] Ou S, Zhao YD, Xiao Z, et al. Effect of lappaconitine on neuropathic pain mediated by P2X₃ receptor in rat dorsal root ganglion[J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(5):564.
- [13] 王俊莲,孙蒙蒙,谢志勇.高乌甲素复合芬太尼静脉自控镇痛对手术后应激反应的影响[J].山西医药杂志,2011,40(11):1 136.
- [14] 崔颖,彭永明,魏莹,等.高乌甲素联合芬太尼用于神经外科患者术后镇痛[J].海南医学,2011,22(23):69.
- [15] 咎莉莉,金鑫,嵇富海,等.氟比洛芬酯对腹腔镜胆囊切除术患者术后镇痛的效果及血小板聚集的影响[J].中日友好医院学报,2010,24(2):81.

(收稿日期:2015-06-29 修回日期:2015-12-04)

(编辑:陈宏)