

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.037

◇ 药物与临床 ◇

舒芬太尼复合帕瑞昔布钠预防瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的效果观察

白洁, 李卫松, 孟丽华, 张蓬勃

作者单位: 西安交通大学第二附属医院麻醉科, 陕西 西安 710004

通信作者: 张蓬勃, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为脑缺血再灌注损伤, E-mail: zhp@163.com

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2017SF-086)

摘要:目的 探究舒芬太尼与帕瑞昔布钠对瑞芬太尼术中镇痛后痛觉过敏的预防效果。方法 选取2017年6月至2018年6月在西安交通大学第二附属医院择期全麻下行妇科开腹手术的病人60例,根据随机数字表法分成两组,A组:舒芬太尼+帕瑞昔布钠组30例,B组:舒芬太尼组30例。两组病人均采用气管插管全麻,A组于手术终止前30 min静注舒芬太尼5 μg,帕瑞昔布钠40 mg;B组于手术终止前30 min静注舒芬太尼10 μg;记录所有病人的手术用时和苏醒用时。于拔管后即刻、术后30、60、90 min对病人进行Ramsay镇静程度评分、BCS舒适度评分并VAS疼痛视觉模拟评分评估病人疼痛程度,记录术后不良反应及追加镇痛药品情况。结果 A组病人Ramsay评分在拔管即刻(2.5±0.3)分及术后30 min(2.0±0.2)分低于B组(3.8±0.2)分、(3.2±0.3)分($P < 0.05$);A、B两组之间各时间点VAS评分差异无统计学意义($P > 0.05$);A组病人BCS评分在拔管后即刻(2.1±0.4)分、术后30 min(2.4±0.5)分、60 min(2.3±0.4)分、90 min(2.1±0.5)分高于B组(2.0±0.6)分、(2.3±0.4)分、(2.2±0.3)分、(2.2±0.4)分,差异有统计学意义($P < 0.05$);A组病人术后头晕4例,及追加药物人次3人次少于B组13例和10人次($P < 0.05$);B组苏醒用时(10.2±2.9)min比A组(7.6±3.3)min显著延长($P < 0.05$),两组病人均无嗜睡、寒战、低血压、心动过缓等术后不良反应。结论 联合应用舒芬太尼和帕瑞昔布钠预防术后痛觉过敏,病人舒适度高,镇痛效果更好。

关键词:疼痛,手术后; 安定镇痛; 帕瑞昔布钠; 舒芬太尼; 瑞芬太尼; 痛觉过敏

Preventive effect of sufentanil combined with parecoxibo on postoperative hyperalgesia induced by remifentanil

BAI Jie, LI Weisong, MENG Lihua, ZHANG Pengbo

Author Affiliation: Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China

Abstract: Objective To evaluate the preventive effect of parecoxibo combined with sufentanil on remifentanil induced postoperative hyperalgesia. **Methods** Sixty patients undergoing elective gynecological laparotomy from June 2017 to June 2018 in The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University were selected and randomly allocated into 2 groups ($n = 30$ each): sufentanil + parecoxibo group (group A), sufentanil group (group B). All the patients in the two group had a general anesthesia. In group A, parecoxibo 40 mg and sufentanil 5 μg were infused at 30 min before the end of operation. In group B, sufentanil 10 μg was infused at 30 min before the end of operation. Operation and awakening time was recorded. Ramsay score, VAS score, BCS score were recorded immediately and at 30, 60, 90 min after extubation. Postoperative adverse reactions and additional analgesics were recorded. **Results** The Ramsay score in group A immediately (2.5±0.3) and at 30 min after extubation (2.0±0.2) were lower than those in group B (3.8±0.2), (3.2±0.3) ($P < 0.05$); There was no significant difference in VAS score between A and B group ($P > 0.05$); The BCS score were higher in group A immediately (2.1±0.4), and at 30 min (2.4±0.5), 60 min (2.3±0.4), 90 min (2.1±0.5) after extubation than those in group B (2.0±0.6), (2.3±0.4), (2.2±0.3), (2.2±0.4) ($P < 0.05$); There were 4 cases of postoperative dizziness and 3 cases of additional medication in group A, which were less than 13 cases and 10 cases in group B ($P < 0.05$). The wake time in group B (10.2±2.9) were longer than that in group A (7.6±3.3)min ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined use of sufentanil and parexib sodium to prevent postoperative hyperalgesia resulted in high comfort and better analgesic effect.

Key words: Pain, postoperative; Neuroleptanalgesia; Parecoxibo; Sufentanil; Remifentanil; Hyperalgesia

麻醉性镇痛药瑞芬太尼是特异性超短效阿片类μ受体激动剂^[1-3],目前广泛应用于临床麻醉。由

于其独有的药代动力学特性,它起效迅速、作用时间短、长时间静脉输注不蓄积^[1]。然而瑞芬太尼大剂量或长时间应用后反常的降低停药后病人的痛阈,相比其他阿片类药物,瑞芬太尼更容易激活体内的促伤害机制系统,能够明显增强机体对伤害性刺激的敏感性,从而诱发痛觉超敏(opioid induced hyperalgesia, OIH)^[4]。目前OIH的机制尚不完全明确,临床诊断标准尚不清晰,防治效果差异很大,临床上常使用阿片类受体激动剂如吗啡、舒芬太尼、芬太尼等预防瑞芬太尼诱发的痛觉过敏,但反复应用有引起呼吸抑制的风险,且发生恶心呕吐等不良反应的概率高^[5],术后疼痛管理很有挑战。帕瑞昔布钠是特异性环氧合酶-2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)抑制剂,与其他镇痛药物联合应用,能明显提高镇痛效果,减少麻醉性镇痛药的用量和次数,并减少不良反应^[6-8]。本研究旨在通过观察舒芬太尼与帕瑞昔布钠联合应用对瑞芬太尼诱发的痛觉过敏的预防效果,为病人术后OIH的预防和治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2018年6月在西安交通大学第二附属医院择期行妇科开腹手术的病人60例,年龄范围为18~65岁,无长期服用镇痛药病史,ASA(美国麻醉医师协会)范围为I~II级,体质指数(BMI)范围为18~26 kg/m²,手术时间范围为2~4 h。排除标准:合并心、肝、肾、肺等脏器功能不全者。采用随机数字表法分为A组(舒芬太尼+帕瑞昔布钠组)、B组(舒芬太尼组)各30例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人及近亲属签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 病人入手术室后常规监测生命体征[脉氧饱和度(SpO₂)、心率(HR)、血压(BP)、心电图(ECG)]。麻醉诱导采用丙泊酚1 mg/kg,咪达唑仑0.05 mg/kg,舒芬太尼0.4 μg/kg,顺式阿曲库铵0.15 mg/kg。麻醉维持采用瑞芬太尼0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹、丙泊酚4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹^[9]泵注至手术结束,顺式阿曲库铵2 μg·kg⁻¹·min⁻¹泵注至手术结束前30 min。所有病人术中采用容量控制机械通气模式,调整呼吸参数维持呼末CO₂分压PETCO₂ 35~45 mmHg。术中监测并维持脑电双频指数(BIS)40~60。MAP和HR在基础值±20%范围。A组:手术终止前30 min静注舒芬太尼(人福医药股份有限公司,批号71A0221)5 μg,帕瑞昔布钠(辉瑞制药有限公司,批号CN7130)40 mg;B组:手术终止前30 min静注舒芬太尼(与A组同厂家、批号)10 μg;术毕带

气管导管进入恢复室,呼吸机辅助通气。待自主呼吸、呛咳吞咽反射、肌张力恢复,能睁眼,再充分吸痰后去除气管导管。

1.3 研究方法 记录所有病人的手术时间和苏醒时间。在拔管后即刻、术后30、60、90 min对病人进行Ramsay镇静深度评分、BCS舒适度评分^[10]和VAS疼痛视觉模拟评分。Ramsay镇静程度评分方法如下:(1)不安静,烦躁为1分;(2)安静合作为2分;(3)嗜睡,听从指令为3分;(4)睡眠状态,能被唤醒为4分;(5)呼唤反应迟钝为5分;(6)深睡,呼唤不醒为6分,2~4分为镇静满意,5或6分为镇静过度。VAS疼痛视觉模拟评分:0分为无痛,10分为无法忍受剧痛;0~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,>6分为重度疼痛。当VAS评分>4分时,追加羟考酮0.5 mg/kg。BCS舒适度评分方法如下:(1)0分,持续疼痛;(2)1分,安静时无痛,深呼吸或咳嗽时疼痛严重;(3)2分,平卧安静时无痛,深呼吸或咳嗽时轻微疼痛;(4)3分,深呼吸时亦无痛;(5)4分,咳嗽时亦无痛。记录各组病人补充使用镇痛药的量和人次及有无嗜睡、恶心呕吐、寒战、心动过缓、低血压、高血压等不良反应。

1.4 统计学方法 选择SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料行正态性检验,正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组t检验;计数资料采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A、B两组病人的一般状况和手术用时比较 A、B两组病人的年龄、BMI、ASA分级和手术用时对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

表1 全麻下行妇科开腹手术60例一般状况比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ASA 分级 (I/II)/例	手术时间/ (h, $\bar{x} \pm s$)
A组	30	56.7±5.8	25.1±3.5	10/20	2.5±0.7
B组	30	55.9±6.2	24.9±4.2	11/19	2.6±0.6
$t(\chi^2)$ 值		0.516	0.204	(0.073)	0.594
P值		0.607	0.842	0.787	0.555

2.2 A、B两组病人术后各时间点 Ramsay 镇静、VAS 疼痛、BCS 舒适度评分比较 A组病人在拔管即刻及术后30 min, Ramsay 评分均低于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组之间各时间点VAS评分差异无统计学意义($P > 0.05$),A组病人在术后各时间点BCS评分明显高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 A、B两组病人苏醒时间、术后不良反应及追加镇痛药品状况比较 A组病人术后头晕、追加药物

表2 全麻下行妇科开腹手术60例术后各时间点Ramsay镇静、VAS疼痛、BCS舒适度评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	组别	例数	拔管后即刻	术后30 min	术后60 min	术后90 min
Ramsay评分	A组	30	2.5±0.3	2.0±0.2	2.0±0.1	2.0±0.1
	B组	30	3.8±0.2	3.2±0.3	1.9±0.3	2.1±0.3
<i>t</i> 值			19.75	18.23	1.732	1.732
<i>P</i> 值			0.000	0.000	0.089	0.089
VAS评分	A组	30	2.1±0.4	2.4±0.5	2.3±0.4	2.1±0.5
	B组	30	2.0±0.6	2.3±0.4	2.2±0.3	2.2±0.4
<i>t</i> 值			0.760	0.855	1.095	0.855
<i>P</i> 值			0.451	0.396	0.278	0.396
BCS评分	A组	30	3.7±0.3	3.6±0.2	3.7±0.2	3.4±0.5
	B组	30	2.5±0.4	2.7±0.3	2.6±0.4	3.0±0.6
<i>t</i> 值			13.15	13.67	13.47	2.805
<i>P</i> 值			0.000	0.000	0.000	0.006

人次少于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$);B组苏醒时间相比于A组显著延长,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。两组病人均无心动过缓、低血压、嗜睡、寒战等术后不良反应。

表3 全麻下行妇科开腹手术60例苏醒时间、术后不良反应、追加药品人次的比较

组别	例数	苏醒时间/(min, $\bar{x} \pm s$)	嗜睡/例	恶心呕吐/例	头晕/例	追加镇痛药/人次
A组	30	7.6±3.3	0	5	4	3
B组	30	10.2±2.9	0	12	13	10
$\chi^2(t)$ 值		(3.242)	-	4.022	6.648	4.812
<i>P</i> 值		0.002	-	0.044	0.009	0.028

3 讨论

瑞芬太尼在人体内的代谢不依赖肝肾功能,而是通过血浆水解和组织酯酶代谢。大剂量长时间应用瑞芬太尼,病人术后出现对疼痛的敏感性增加,增加术后镇痛药物的追加剂量和用药频次。可能瑞芬太尼参与激活一氧化氮环路,释放兴奋性递质从而调节神经兴奋性,增加对疼痛的敏感性,并通过激活NMDA受体的伤害反应系统而敏化疼痛中枢,从而导致OIH^[11-13]。痛觉过敏主要发生在术后24 h之内,尤其在手术后2 h内,主要感受为伤口更加剧烈的疼痛,或者轻微的触摸便可引起剧烈疼痛。研究表明,女性病人对术后疼痛更加敏感^[14],因此本研究选择妇科开腹手术病人作为研究对象。目前阿片受体激动药如芬太尼、吗啡或舒芬太尼等被选作为瑞芬太尼痛觉过敏的预防性用药,但瘙痒、恶心、呕吐等不良反应在一定程度上使这些药物的临床应用受限。并且单一的术后镇痛药物或者方法很难获得良好的镇痛效果,随着术后镇痛理

念的不断更新,越来越多的提倡多模式镇痛(平衡镇痛)方案,即联合应用多种镇痛措施或不同机制的镇痛药物进行术后镇痛,以增强术后镇痛效果,同时最大限度减少不良反应。

研究证实,NSAIDs(非甾体类消炎镇痛药)的镇痛效应可降低机体对阿片类药物的需求量,减少不良反应^[15-16]。高选择性COX-2抑制剂帕瑞昔布钠一方面通过阻断花生四烯酸合成前列腺素产生抗炎镇痛作用,并使创口周围导致疼痛的炎症介质受到抑制,预防外周神经致敏,另一方面能够特异性抑制中枢神经COX-2的表达上调,预防中枢超敏,双重的镇痛机制明显改善术后镇痛效果^[17-19]。本研究联合应用舒芬太尼和帕瑞昔布钠来预防术后痛觉过敏,发现联合用药在拔管即刻及术后30 min病人意识更清醒,安静配合,苏醒质量更高。虽然两组病人镇痛效果差异无统计学意义,但是联合用药组病人术后舒适度更高,尤其在病人有咳嗽或翻身时没有明显的疼痛和不适。另外联合用药减少了总的药物用量,术后不良反应明显减少,追加镇痛药物用量和频次亦减少。两组病人中均未出现心动过缓、高血压、低血压、寒战等其他不良反应。

综上所述,联合应用帕瑞昔布钠能很好预防术后痛觉过敏,能够减少舒芬太尼用量,减少不良反应的发生,并且大大增加了苏醒期的安全性,病人术后舒适性更高。

参考文献

- [1] 张麟临,赵元,王新,等.氟比洛芬酯复合地佐辛预防瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏的效果[J].中华麻醉学杂志,2016,36(4):392-395.
- [2] 张玉娟.氟比洛芬酯联合地佐辛对瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏的预防作用[J].实用临床医学,2017,18(3):33-35.
- [3] 陆黎,朱洪生.电针联合地佐辛对瑞芬太尼诱发患者术后痛觉过敏的影响[J].中华麻醉学杂志,2017,37(12):1434-1437.
- [4] LI X, ANGST MS, CLARK JD. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain[J]. Anesth Analg, 2001, 93(1):204-209.
- [5] KING S, FORBES K, HANKS GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guide lines project [J]. Palliat Med, 2011, 25(5):525-552.
- [6] LENZ H, RAEDER J, DRAEGNI T, et al. Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanyl infusion in humans[J]. Pain, 2011, 152(6):1289-1297.
- [7] 伍剑平.帕瑞昔布钠联合地佐辛对瑞芬太尼致胃腹腔镜术后患者痛觉过敏的影响[J].广西医学,2017,39(12):1865-1868.
- [8] 孟炜.丙泊酚与七氟烷复合不同剂量瑞芬太尼麻醉对其诱发痛觉过敏的影响[J].医学临床研究,2017,34(12):2354-2356.

- [9] ECHEVARRIA G, ELGUETA F, FIERRO C, et al. Nitrous oxide (N₂O) reduces postoperative opioid induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans [J]. Br J Anaesth, 2011, 107(6): 959-965.
- [10] HSU CW, SUN SF, CHU KA, et al. Monitoring sedation for bronchoscopy in mechanically ventilated patients by using the Ramsay sedation scale versus auditory-evoked potentials [J]. BMC Pulm Med, 2014, 14: 15.
- [11] 王庚, 吴新民. 瑞芬太尼复合麻醉患者术后急性阿片类药物耐受的发生[J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(5): 389-392.
- [12] 李玉珍, 梁启胜. 阿片类药物诱导的痛觉过敏研究新动向[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(6): 563-567.
- [13] 顾喜燕, 于泳浩, 王志宏, 等. 自噬在瑞芬太尼诱发切口痛大鼠痛觉过敏中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(12): 1485-1488.
- [14] 魏昕, 章蔚, 柴小青. 褪黑素对吗啡导致的痛觉过敏及脊髓星形胶质细胞的作用研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(1): 15-19.
- [15] PALLER CJ, CAMPBELL CM, EDWARDS RR, et al. Sex-based differences in pain perception and treatment [J]. Pain Medicine, 2009, 10(2): 289-299.
- [16] KAYE AD, BALUCH A, KAYE AJ, et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibitors and preemptive analgesia in acute pain management [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2008, 21(4): 439-445.
- [17] 朱晓昌, 支连军, 王爽, 等. 氟比洛芬酯预防瑞芬太尼麻醉后的痛觉过敏[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(9): 889-891.
- [18] 陈佳磊, 王秋实, 邹志田. 帕瑞昔布钠对肺移植缺血再灌注损伤的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2017, 51(1): 28-31.
- [19] 路建, 周红梅, 周清河, 等. 帕瑞昔布钠复合右美托咪定对老年病人术后颈内静脉球部血浆兴奋性氨基酸和β淀粉样蛋白水平的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(10): 1167-1170.

(收稿日期: 2018-09-23, 修回日期: 2018-10-24)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.038

◇ 药物与临床 ◇

基于数据挖掘对中药治疗糖尿病合并骨质疏松的规律分析

康凌汝, 简小兵

作者单位: 广州中医药大学附属广州中医院内分泌科, 广东 广州 510405

通信作者: 简小兵, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中医药防治糖尿病及其并发症, E-mail: j_xiaobing@126.com

摘要: **目的** 利用数据挖掘研究分析治疗糖尿病合并骨质疏松的中药使用规律。 **方法** 通过检索数据库包括中国知网数据库(2007年2月至2019年7月)、万方数据知识服务平台(2009年1月至2019年7月)、维普中文科技期刊数据库(2006年1月至2019年7月)近10年关于糖尿病合并骨质疏松的文献建立数据库。采用数据挖掘技术,分析高频率的中药以及药物之间关联。 **结果** 通过纳入标准及排除标准筛选出中医药治疗糖尿病合并骨质疏松文献146篇,共纳入54个处方95种中药。其中频数高的中药为牛膝、当归、淫羊藿、山药、黄芪、山萸肉、枸杞子、丹参、骨碎补、补骨脂、熟地,中药种类以助阳药、活血祛瘀药、补气药、养血药、祛风湿药为主,经聚类分析后得出4类高频率中药,关联规则分析出两种中药相关的有6条,3种中药相关的有26条。 **结论** 糖尿病合并骨质疏松中医治疗上使用助阳药的频数最多,其次是活血化瘀药及补气药;药物之间配伍的原则多以温补肾阳为治法,兼以滋阴、养血、补气等治疗。

关键词: 糖尿病/中药疗法; 骨质疏松/中药疗法; 补阳; 活血祛瘀; 补气药; 数据挖掘; 聚类分析; 关联规则

Data mining-based analysis of traditional Chinese medicine in treating diabetes mellitus combined with osteoporosis

KANG Lingru, JIAN Xiaobing

Author Affiliation: Department of Endocrinology, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China

Abstract: Objective To explore the usage rule of traditional Chinese medicine in treating diabetes mellitus combined with osteoporosis based on data mining. **Methods** The database was established by searching CNKI (from Feb.2007 to July 2019), Wanfang database (from Jan.2009 to July 2019), VIP database (from Jan.2006 to July 2019) for literatures on diabetes complicated with osteoporosis in recent 10 years. The data mining was used to analyze the association between high frequency Chinese medicines and drugs. **Results** Through inclusion criteria and exclusion criteria, 146 literatures on the treatment of diabetes combined with osteoporosis by traditional Chinese medicine were screened out, involving 54 recipes and 95 herbs. The high frequency herbs were Radix Achyranthis Bidentatae, Angelicae Sinensis Radix, Epimedii Folium, Dioscoreae Rhizoma, Astmgali Radix, Corni Fructus, Lycii Fructus, Salviae Miltiorrhizae, Drynariae Rhizoma, Psoraleae Fructus, Rehmanniae Radix Praeparata. The main drug categories were yang-