

· 论 著 ·

塞来昔布联合曲马多在膝关节表面置换术超前镇痛的疗效观察

季 蔚, 黄啟倩, 相 芳

〔摘要〕 目的 观察塞来昔布联合曲马多在膝关节表面置换术的超前镇痛疗效。方法 将行膝关节表面置换术的 90 例随机分为 A、B、C 三组,术前 2 d 至禁食前分别口服盐酸曲马多缓释片 50 mg、塞来昔布胶囊 200 mg、塞来昔布胶囊 100 mg + 盐酸曲马多缓释片 25 mg,术后 6 h 分别口服盐酸曲马多缓释片 50 mg、塞来昔布胶囊 200 mg、塞来昔布胶囊 100 mg + 盐酸曲马多缓释片 25 mg,术后 2 d 分别口服盐酸曲马多缓释片 50 mg/12 h、塞来昔布胶囊 200 mg q12 h、塞来昔布胶囊 100 mg + 盐酸曲马多缓释片 25 mg/12 h;三组患者均于术后麻醉消失后行硬膜外镇痛(PCEA),观察比较三组患者术后 8 h、24 h、36 h、48 h 静息状态下疼痛和术后 3 晚睡眠的视觉模拟评分法(VAS)评分、PCEA 首次按压时间及术后 48 h 内按压次数、患者疼痛满意度、药物不良反应。结果 C 组患者镇痛疗效、睡眠质量、疼痛满意度均显著优于 A 组、B 组($P < 0.05$),C 组显著地提升镇痛效果。三组术后不良反应未见显著差异($P > 0.05$)。结论 围术期联合应用塞来昔布和曲马多可有效实现膝关节表面置换术的超前镇痛。

〔关键词〕 超前镇痛;膝关节置换术;塞来昔布;曲马多

〔中图分类号〕 R687.4 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.04.008

Efficacy observation of celecoxib combined tramadol in total knee arthroplasty preemptive analgesia

Ji Wei, HUANG Qi-qian, XIANG Fang. Department of Pharmacy, 81 Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

〔Abstract〕 Objective To observe the efficacy of celecoxib combined tramadol in treatment of preemptive analgesia for total knee replacement surgery. Methods 90 patients undergoing total knee arthroplasty were randomly divided into three groups, namely group A, group B, group C, before two days to fast oral tramadol hydrochloride sustained-release tablets 50 mg, celecoxib capsules 200 mg, plug celecoxib capsules 100 mg + tramadol hydrochloride sustained-release tablets 25 mg, respectively. After six hours of oral or gastric infusion of tramadol hydrochloride sustained-release tablets 50 mg, celecoxib capsules 200 mg, celecoxib capsules tramadol hydrochloride 100 mg + 25 mg sustained-release tablets and after two days be tramadol hydrochloride sustained-release tablets 50 mg/12 h oral celecoxib capsules 200 mg/12 h oral celecoxib capsules 100 mg + tramadol hydrochloride sustained-release tablets 25 mg/12 h orally, three groups of patients disappeared underwent epidural analgesia (PCEA) in the postoperative anesthesia. Three groups of patients were observed and compared after 8 h, 24 h, 36 h, 48 h resting under after three nights of sleep and pain VAS score, PCEA first press time and 48 h after pressing the number of patient satisfaction with pain, adverse drug reactions. Results The patients in group C of analgesic efficacy, quality of sleep, pain, satisfaction were significantly better than in group A, group B ($P < 0.05$). The group C significantly enhanced the analgesic effect. Three groups had no significant difference in adverse events ($P > 0.05$). Conclusion The combination of perioperative celecoxib and tramadol preemptive analgesia can effectively achieve full knee.

〔Key words〕 preemptive analgesia; knee arthroplasty; celecoxib; tramadol

人工膝关节表面置换术是临床上治疗多种膝关节病变的终末期治疗方法,具有治愈率高、疗效确切、费用经济等优点^[1]。但是膝关节表面置换术术后常会出现中重度疼痛,术后疼痛不能有效控制就会严重干扰患者的锻炼和功能康复,并且常常会增加慢性疼痛发生的风险^[2]。因此,研究膝关节表面置换术超前镇痛对于提高手术效果具有重要意义。我科对塞来昔布及曲马多在膝关节表面置换术患者的超前镇痛进行了研究,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 2011 年 8 月 - 2013 年 6 月在我院行膝关节表面置换术的 90 例。随机为 A 组(曲马多组)、B 组(塞来昔布组)、C 组(塞来昔布 + 曲马多组),每组各 30 例。A 组:男 13 例,女 17 例,年龄 58 ~ 78 (65.2 ± 6.3) 岁,体重 45 ~ 70 (59.3 ± 9.2) kg; B 组:男 14 例,女 16 例,年龄 56 ~ 72 (64.3 ± 7.1) 岁,体重 48 ~ 69 (60.2 ± 8.9) kg; C 组:男 14 例,女 16 例,年龄 47 ~ 77 (64.0 ± 8.5) 岁,体重 47 ~ 71 (60.3 ± 8.9) kg。三组患者在性别、年龄、体重差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

作者单位: 210002 江苏南京,解放军 81 医院药剂科

通讯作者: 相 芳, E-mail: gynkey@sina.com

1.2 标准 入组标准:①年满 18 周岁,具有完全民事行为能力,且已签署入组知情同意书;②患有骨关节炎、类风湿性关节炎等适应行单侧膝关节表面置换术;③美国麻醉医师协会(ASA)麻醉评级等级为 I ~ II 级;④神智清楚,功能健全,可配合进行术后功能锻炼。排除标准:①存在严重心理疾病或精神病史,影响术后疼痛评估;②严重心肺或肾功能不全;③存在对塞来昔布过敏或者既往有阿片类药物依赖史或酗酒;④孕妇或哺乳期;⑤拒绝签署知情同意书。

1.3 镇痛方法 A、B、C 组术前 2 d 至禁食前(即术前 6 h)分别口服盐酸曲马多缓释片 50 mg、塞来昔布胶囊 200 mg、塞来昔布胶囊 100 mg + 盐酸曲马多缓释片 25 mg,均为 2 次/d。麻醉均采用硬膜外麻醉。所有患者在麻醉作用结束常规行硬膜外镇痛(PCEA),罗哌卡因 200 mg + 舒芬太尼 50 mg + 生理盐水 100 ml,以 2 ml/h 持续泵入。同时 A、B、C 组术后 6 h 分别口服或胃管灌注盐酸曲马多缓释片 50 mg、塞来昔布胶囊 200 mg、塞来昔布胶囊 100 mg + 盐酸曲马多缓释片 25 mg,术后 2 d 分别口服盐酸曲马多缓释片 50 mg/12 h、塞来昔布胶囊 200 mg/12 h、塞来昔布胶囊 100 mg + 盐酸曲马多缓释片 25 mg/12 h。

1.4 评估方法

1.4.1 视觉模拟评分法 (visual analogue score, VAS) 的分数说明 采用视觉模拟评分法(VAS)进行疼痛评分^[3]:10 分表示难以忍受的疼痛,7 ~ 9 分表示程度较重的疼痛,4 ~ 6 分表示中等程度的疼痛;1 ~ 3 分表示程度较轻的疼痛,0 分表示完全无疼痛。同时采用上述方法对患者术后 3 晚的疼痛对睡眠质量的影响进行评分,具体标准如下:10 分:因疼痛完全不能入睡;7 ~ 9 分表示应严重疼痛间断入睡;4 ~ 6 分表示因疼痛导致睡眠不良;1 ~ 3 分表示偶尔因疼痛而影响睡眠;0 分表示疼痛对睡眠完全无影响。患者疼痛满意度分别由非常满意、满意、一般、不满意构成。

1.4.2 VAS 评价的操作方法 在纸上面划一条 10 cm 的横线,横线的一端为 0,表示无痛;另一端为 10,表示剧痛;中间部分表示不同程度的疼痛。患者可根据自己所感受的疼痛程度,在直线上某一点作一记号,以表示疼痛的强度及心理上的感受程度。从起点至记号处的距离长度也就是疼痛的量。测试时患者面对无刻度的一面,将游标放在当时最能代表疼痛程度的部位;医生面对有刻度的一面,并记录疼痛程度。

1.5 观察指标 观察记录三组患者术后 8 h、24 h、36 h、48 h 的静息状态下疼痛和术后 3 晚的睡眠 VAS 评分、PCEA 术后首次按压时间及术后 48 h 内按压次数、药物不良反应及患者满意度。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 13.0 进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组计数资料之间的比较采用 *F* 检验进行,多组计数资料内两组计数资料的比较采用 SNK-*q* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验,等级计数资料比较采用 Wilcoxon 检验,*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者的镇痛疗效 三组患者之间的检验采用 *F* 检验进行,术后 8 h、24 h、36 h、48 h 的静息状态下 VAS 疼痛评分及 PCEA 术后首次按下时间及术后 48 h 内按压次数比较差异均具有统计学意义(*P* < 0.05),术后镇痛效果 C 组显著优于 A 组和 B 组。见表 1。

2.2 三组患者术后睡眠情况的 VAS 疼痛评分比较 术后第 1 晚,C 组睡眠情况最佳,三组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05)。术后第 2 晚、第 3 晚,C 组睡眠情况显著优于 A 组和 B 组(*P* < 0.05),A、B 两组间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

2.3 三组患者满意度的比较 采用 Wilcoxon 检验对三组患者满意度进行了比较,C 组显著高于 A 组和 B 组(*P* 均 < 0.05)。见表 3。

表 1 三组患者术后 VAS 疼痛评分、术后首次按下时间及术后 48 h 内按压次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VAS 疼痛评分(分)				PCEA 术后 首次按下时间 (min)	术后 48 h PCEA 按下 次数(次)
		术后 8 h	术后 24 h	术后 36 h	术后 48 h		
A 组	30	2.73 ± 1.81	2.21 ± 1.23	2.15 ± 1.24	1.98 ± 1.20	81.2 ± 37.2	12.52 ± 8.31
B 组	30	3.82 ± 1.43	2.81 ± 1.37	2.21 ± 1.16	2.11 ± 1.15	90.2 ± 35.1	11.25 ± 2.73
C 组	30	1.21 ± 1.42	0.75 ± 1.31	0.58 ± 1.01	0.56 ± 0.98	120.3 ± 30.3	6.11 ± 2.18
<i>F</i> 值		1.98	1.73	1.57	1.32	1.84	1.87
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 三组患者术后睡眠情况的
VAS 疼痛评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术后第 1 晚	术后第 2 晚	术后第 3 晚
A 组	30	2.25 ± 1.38	2.13 ± 1.25	1.75 ± 1.18
B 组	30	3.52 ± 1.27*	2.31 ± 1.21	1.82 ± 1.21
C 组	30	0.76 ± 1.38**	0.57 ± 1.07**	0.55 ± 1.08**

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$;与 B 组比较,** $P < 0.05$

表 3 三组患者满意度的比较(例)

组别	n	非常满意	满意	一般	不满意
A 组	30	3	12	12	3
B 组	30	3	12	13	2
C 组	30	8	10	12	0
统计学 数据		$Z_1 = 0.75$		$P_1 > 0.05$	
		$Z_2 = 2.13$		$P_2 < 0.05$	
		$Z_3 = 2.58$		$P_3 < 0.05$	

注: Z_1 、 P_1 、 Z_2 、 P_2 、 Z_3 、 P_3 分别表示 A 组和 B 组,A 组和 C 组,B 组和 C 组行 Wilcoxon 检验的 Z 值和 P 值

2.4 药物不良反应 三组间均未出现严重的不良反应,A 组出现 2 例便秘,B 组出现 3 例恶心,2 例上腹部隐痛不适,C 组出现 1 例便秘,2 例恶心。三组间不良反应比较差异无统计学意义($Z = 0.43$, $P > 0.05$)。

2.5 超前镇痛对 C 组患者术后镇痛效果的影响
如表 1 所示,C 组患者术后 VAS 疼痛的评分均低于 A 组和 B 组($P < 0.05$);如表 2 所示,C 组患者睡眠状况的 VAS 疼痛评分显著低于 A 组和 B 组($P < 0.05$);由表 3 所示,C 组患者的术后满意度高于 A 组和 B 组($P < 0.05$)。在药物不良反应的调查结果中,三组未见明显差异。通过上述对比,表明 C 组患者显著提升了术后的镇痛效果,联合用药超前镇痛的作用在 C 组患者得到了有效发挥,产生了积极有利的影响。

3 讨 论

随着我国人口老龄化的到来,许多晚期骨关节炎及其他膝关节疾病患者需要采用人工关节置换术治疗。膝关节置换术患者术后疼痛控制不佳将会带来慢性疼痛发生率升高、康复训练欠佳等不良反应。超前镇痛的概率是由 Crille 于 1913 年提出,即在疼痛发生之前即给予预防性治疗,目的主要在于在手术创伤前阻断疼痛传导的通路,降低术后病死率,降低术后慢性疼痛的发生率,促进疾病的痊愈^[4-5]。

非甾体抗炎药(NSAID)是目前全世界范围内使用最为广泛的一类处方药^[6],也是围术期常用的镇

痛药物。该类物质主要作用机制在于高效抑制炎症介质中的前列腺素的环氧化酶(COX)生成,最终阻断花生四烯酸转变为前列腺素的合成产物。因此,该类物质具有解热、镇痛、抗炎、抗风湿等作用。非甾体类抗炎药主要分为了两大类,即选择性 NSAID 和非选择性 COX-2 抑制剂。非选择性 NSAID 包括了布洛芬、双氯芬酸、美洛西康等传统的 NSAID 类药物,可有效抑制 COX-1、COX-2。该类物质由于对 COX-1 具有抑制作用,最终导致胃肠道保护能力降低,引起消化道溃疡、出血等不良反应的发生率升高。新一代 NSAID,即以塞来昔布为代表的选择性 COX-2 抑制剂,在解热、镇痛、抗炎、抗风湿的同时,极大地降低了消化道反应的发生率,成功解决了传统 NSAID 胃肠损伤方面的百年难题,被喻为“里程碑式的突破”^[6-7]。塞来昔布近年来已应用于骨科围术期的超前镇痛治疗,然而口服镇痛药物仍存在一些弊端,起效慢、术后禁食等因素影响,故其临床应用存在一定不足^[8]。曲马多是一种非典型的阿片类药物,具有中枢性镇痛的作用,目前关于其作用机制尚未完全阐明,不过其主要作用机制应该是对去甲肾上腺素和血清张力素以及 μ -阿片受体激动作用机制有关^[9]。但其长期服用常常会引起较强的依赖性。本研究发现,通过术前联合多次口服曲马多和塞来昔布降低单一药物的剂量,可以使术毕产生一个更加良好的镇痛作用,同时也可显著减少拔管时疼痛和烦躁,表明其可降低对手术麻醉药停药时的痛觉敏化。也有报道称,曲马多最常见的不良反应是恶心、呕吐,发生率可高达 20%^[10],在我们的研究中术后也有部分患者出现恶心、呕吐,而对于这些不良反应是由曲马多的应用还是硬膜外镇痛药物的使用引起的仍存在疑问。

目前,公认的有效控制围术期疼痛的镇痛模式是多模式镇痛,即采用具有协同或叠加效果的不同类型的镇痛方式或药物共同作用,降低单一药物的剂量,最终达到降低不良反应的同时提升镇痛效果^[11-12]。本研究中采用了塞来昔布和曲马多联合运用于超前镇痛的方案中,该联合方案在术前应用可有效降低外周、中枢神经系统的敏感性,术后则可有效增强阿片类药物的镇痛效果,降低了阿片类药物的用药剂量,降低了药物依赖的发生率。本研究表明联合用药较单一用药具有镇痛疗效显著、降低单一用药剂量、术后不良反应无差异等特点,有助于膝关节表面置换术后患者及早行康复训练,促进疾病痊愈,提高生活质量。但限于本研究样本量较少, (下转第 366 页)

高危人群。血清 Hcy 与 miR-1、miR-126 之间的相互机制,以及它们在冠心病动脉粥样硬化中的发生机制有可能是今后研究的热点问题。

【参考文献】

- [1] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(9):597-610.
- [2] Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, et al. Homocysteine-Lowering therapy and stroke risk, severity, and disability additional findings from the HOPE 2 trial[J]. Stroke, 2009, 40(4):1365-1372.
- [3] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7):e1-e157.
- [4] Judkins MP. Selective coronary arteriography I. A percutaneous transfemoral technic[J]. Radiology, 1967, 89(5):815-824.
- [5] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3):606.

- [6] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum; a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. Cell Res, 2008, 18(10):997-1006.
- [7] Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine; a link to atherosclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(14):6369-6373.
- [8] Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C, et al. Possible mechanisms of homocysteine toxicity[J]. Kidney Int Suppl, 2003(84):S137-40.
- [9] Wang G, Dai J, Mao J, et al. Folic acid reverses hyper-responsiveness of LPS-induced chemokine secretion from monocytes in patients with hyperhomocysteinemia[J]. Atherosclerosis, 2005, 179(2):395-402.
- [10] Zhu GF, Yang LX, Guo RW, et al. microRNA-155 is inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by the Gensini score[J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(4):304-310.
- [11] 杨继玉, 宫剑滨, 王立军, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清中炎症因子变化的临床研究[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(4):382-386.
- [12] Cavarretta E, Chiariello GA, Condorelli G. Platelets, endothelium, and circulating microRNA-126 as a prognostic biomarker in cardiovascular diseases: per aspirin ad astra[J]. Eur Heart J, 2013, 34(44):3400-3402.
- [13] D' Alessandria Y, Pompilio G, Capogrossi MC. MicroRNAs and myocardial infarction[J]. Curr Opin Cardiol, 2012, 27(3):228-235.
- [14] Mishra PK, Tyagi N, Kundu S, et al. MicroRNAs are involved in homocysteine-induced cardiac remodeling[J]. Cell Biochem Biophys, 2009, 55(3):153-162.

(收稿日期:2014-02-24;修回日期:2014-06-21)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)

(上接第 362 页)

该联合方案的剂量确定尚有待于大样本、前瞻性、随机双盲实验加以证实。

【参考文献】

- [1] 应 瑛, 刘惠芝, 庄云强. 人工全膝关节置换术多模式镇痛疗效分析[J]. 浙江医学, 2012, 34(1):48-49.
- [2] 杨 瑾, 于 峰, 葛卫红, 等. 羟考酮与曲马多用于人工关节置换围手术期多模式镇痛的疗效观察[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(3):268-270.
- [3] 林 燕, 余雪梅, 任瑞芳, 等. 塞来昔布联合曲马多对膝关节置换患者早期康复的影响[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(7):575-578.
- [4] 黄 伟. 塞来昔布在骨科围手术期超前镇痛中的作用[J]. 国际骨科学杂志, 2010, 31(6):374-375.
- [5] Dahl JB, Miniche S. Preemptive analgesia[J]. Br Med Bull, 2004, 71(1):13-27.
- [6] 蒋宗明, 陈忠华, 郑羨河, 等. 帕瑞昔布钠超前镇痛对骨科患者术后血 IL-10、IL-6 和 IL-8 水平的影响[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13):1485-1486.

- [7] Reuben SS, Ekman EF, Raghunathan K, et al. The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on acute and chronic donor-site pain after spinal-fusion surgery[J]. Reg Anesth Pain Med, 2006, 31(1):6-13.
- [8] 彭 宇, 蒋宗滨. 围术期口服药物治疗术后急性疼痛的临床研究[J]. 微创医学, 2010, 5(1):65-67.
- [9] 王桂龙, 王志萍. 超前应用曲马多联合小剂量芬太尼防治全麻苏醒期躁动的临床观察[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(4):213-214.
- [10] Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain[J]. Drug Saf, 1996, 15(1):8-29.
- [11] Jack NT, Liem EB, Vonhogen LH. Use of a stimulating catheter for total knee replacement surgery: preliminary results[J]. Br J Anaesth, 2005, 95(2):250-254.
- [12] 董丰琴, 熊秀萍, 陈 丹, 等. 骨科患者术后疼痛管理的新进展[J]. 东南国防医药, 2013, 15(6):615-617.

(收稿日期:2014-05-16;修回日期:2014-06-27)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)