

· 论 著 ·

塞来昔布多模式镇痛用于妇科子宫切除手术的临床研究

代海滨,徐苗苗,李伟彦,朱四海,嵇 晴,吴智方,段满林,徐建国

〔摘要〕 **目的** 观察塞来昔布多模式镇痛用于妇科经腹子宫切除手术的术后镇痛效应。**方法** 将择期手术的患者随机分为超前镇痛组、术后镇痛组和对照组三组,每组各 20 例。超前镇痛组:术前 2 h 给予患者口服塞来昔布 200 mg,术后距第一次给药 12 h、24 h 再次分别口服 200 mg。术后镇痛组:术后即刻口服塞来昔布 200 mg,术后距第一次给药 12 h、24 h 再次分别口服 200 mg。对照组:术前 2 h 给予口服安慰药,术后距第一次给药 12 h、24 h 再次分别口服安慰药。安慰药为复合维生素片。观察三组的患者,术后静息状态和运动状态的 VAS 评分;术后 4 个时间段的吗啡用量以及术后 24 h、48 h 的吗啡总用量。**结果** 塞来昔布术前使用或术后使用,都在术后早期(12 h),对静息和运动状态的疼痛,镇痛效果较对照组优越($P < 0.05$)。而且,在术后极早期(6 h),术前使用较术后使用对术后运动状态的疼痛,镇痛效果更优越($P < 0.05$)。在吗啡用量方面,塞来昔布术前使用或术后使用,都可以在术后早期(术后 24 h 内),较对照组减少吗啡的用量($P < 0.05$);而且,术前使用较对照组,对吗啡的总用量(24 h 和 48 h),减少更明显($P < 0.05$)。**结论** 塞来昔布术前、术后都应使用,并且术前开始使用对静息及运动状态疼痛的镇痛效果更优越,并减少吗啡的用量更明显。

〔关键词〕 塞来昔布;多模式镇痛;超前镇痛;术后镇痛;疼痛

〔中图分类号〕 R713.42 **〔文献标志码〕** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.03.002

Clinical study on multimodal analgesia effect of celecoxib in gynecologic hysterectomy

DAI Hai-bin, XU Miao-miao, LI Wei-yan, ZHU Si-hai, JI Qing, WU Zhi-fang, DUAN Man-lin, XU Jian-guo. Department of Anesthesiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing Clinical Medical College of the Second Military Medical University, Nanjing, Jiangsu 210002, China

〔Abstract〕 **Objective** To determine the multimodal analgesia effect of celecoxib and its influence on systemic inflammatory reaction in gynecologic transabdominal hysterectomy. **Methods** The subjects undergoing transabdominal hysterectomy were randomly divided into three groups, 20 cases in each group. The preemptive analgesia group, giving the patient oral celecoxib 200 mg 2 h before operation, followed orally administered 200 mg again from the first postoperative administration of 12 h, 24 h; Postoperative analgesia group, immediately oral administration of celecoxib 200 mg at the time point of operation completed, oral 200 mg again from the first postoperative administration of 12 h and 24 h respectively; The control group, give oral placebo 2 h before surgery, oral placebo again from the first postoperative administration of 12 h and 24 h respectively. The placebo was vitamin compound. The VAS score in both resting state and motion state at 4 time points, postoperative morphine dosage and morphine total dosage of postoperative 24 h and 48 h, in different groups were evaluated. **Results** Compared with the control group, the analgesic effect of the preemptive analgesia group and postoperative analgesia group at postoperative 6 h and 12 h in both status was significantly superior, and there were significant differences ($P < 0.05$). But analgesic effect of celecoxib used before surgery at the very early after operation (6 h) in exercise status was superior to celecoxib postoperative use. In postoperative 24 h, morphine consumption in the control group was higher than that of the preemptive analgesia group and postoperative analgesia group ($P < 0.05$). Total morphine consumption of the preemptive analgesia group in postoperative 24 h or 48 h was lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Celecoxib should be used to improve the analgesic effect before and after operation. Especially analgesic effect of celecoxib used before surgery is best in three groups in both status and morphine consumption of the preemptive analgesia group is lower than that of the control group.

〔Key words〕 celecoxib; multimodal analgesia; preemptive analgesia; postoperative analgesia; pain

患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)是一种临床上经常应用的术后镇痛模式,应用的主要药物是阿片类镇痛药,其镇痛效果确切,但

是具有同时引起恶心、呕吐、瘙痒、尿潴留及呼吸抑制等不良反应。近年来,手术后急性疼痛治疗提倡应用多模式镇痛方式^[1-2]。即同时联合使用不同作用机制的镇痛药物,如阿片类药物和非甾体类镇痛药联合应用,目的在于既减少了阿片类药物的使用量和不良反应,又增强了单纯使用阿片类药物的镇痛效应。而且,有研究报道,联合使用阿片类药物和

基金项目: 国家自然科学基金项目(81102514)
作者单位: 210002 江苏南京,第二军医大学南京临床医学
院(南京军区南京总医院)麻醉科
通讯作者: 徐建国, E-mail: duan9001@yahoo. com. cn

非甾体类药物,不仅对患者术后静息状态的疼痛镇痛效果良好,而且对术后运动状态的疼痛镇痛效果也较好^[3-4]。

塞来昔布是口服的非甾体类抗炎镇痛药中最新的一种,其药理作用机制是选择性抑制环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2),而几乎不抑制环氧合酶-1 (cyclooxygenase-1, COX-1)。塞来昔布通过抑制外周和中枢的环氧合酶-2,能有效地治疗各种急性疼痛和各种骨关节慢性疼痛,且对胃肠道安全性更好。近来,塞来昔布的应用逐年增多,目前的研究^[5-6]也表明,其镇痛作用良好,并且不良反应很小。

然而,塞来昔布联合阿片类药物,对术后疼痛,特别是运动状态的疼痛的镇痛作用,目前报道较少。为了系统探讨阿片类药物和非甾体类药物联合应用的多模式镇痛效果,我们选择了传统的强阿片类镇痛药吗啡注射液,联合最新的非甾体类镇痛药塞来昔布胶囊,在术前或(和)术后口服塞来昔布并联合静脉给予吗啡行 PCA 镇痛,观察对患者术后静息状态、运动状态疼痛的镇痛作用及对吗啡用量的影响。

本研究选择我院住院的择期拟行经腹子宫切除手术的患者,观察塞来昔布联合吗啡行多模式镇痛的术后镇痛作用和对吗啡用量的影响。

1 对象与方法

1.1 对象及分组 本试验获得医院伦理委员会批准(批件号:伦理委员会 2011 NLY-009),并征得患者同意,均签署知情同意书。入选标准:ASA I 或 II 级,年龄 20~60 岁,体重 < 80 kg,拟择期行经腹子宫(次全切除、或全切除)切除手术患者 60 例。排除标准:①对非甾体抗炎药过敏者;②6 个月内有消化道溃疡病史者;③患有凝血功能紊乱者;④长期使用与塞来昔布有相互作用的药物者;⑤术前需输血者;⑥有支气管哮喘者;⑦正在使用依洛沙星、洛美沙星、诺氟沙星的患者;⑧围术期用糖皮质激素者;⑨术前接受放疗、化疗等免疫抑制剂治疗的患者;⑩术前心、肝、肾功能检查异常的患者。剔除标准:术中出血量超过 800 ml 者,或者术中、术后需输血者,以及手术中麻醉方式改为全身麻醉者。

病例分组:将手术患者随机分为超前镇痛组、术后镇痛组 and 对照组三组,每组各 20 例。超前镇痛组:术前 2 h 给予患者口服塞来昔布 200 mg(规格胶囊,每粒 200 mg,辉瑞制药有限公司生产),术后距第一次给药 12 h、24 h 再次分别口服 200 mg。术后镇痛组:术后即刻口服塞来昔布 200 mg,术后距第一次给药 12 h、24 h 再次分别口服 200 mg。对照组:术前

2 h 给予口服安慰药,术后距第一次给药 12 h、24 h 再次分别口服安慰药。安慰药为复合维生素片(规格复方片剂,上海施贵宝制药有限公司生产)。

1.2 麻醉方法 患者入手术室后,开放静脉通路,常规监测心电图、血压、脉搏血氧饱和度,侧卧位下于 L₂₋₃ 之间椎间隙穿刺,采用腰硬联合麻醉,并行硬膜外腔置管,向头端留置导管 3~4 cm。蛛网膜下隙给药为 0.75% 布比卡因 1.7 mL + 10% GS 0.3 mL,调节麻醉的最高阻滞平面(以冷觉消失判断阻滞平面)到达 T₄₋₅ 平面,开始妇科手术。如果手术时间较长时,术中硬膜外追加药物,给予 2% 利多卡因 3 mL(试验量)和 0.75% 罗哌卡因 10 mL 维持。每组患者术后均静脉给予吗啡电子镇痛泵行患者自控静脉镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)。镇痛泵个体化配置,配方为吗啡 2 mg/kg,加昂丹司琼 16 mg,用生理盐水稀释至 200 mL,负荷剂量 4 mL,背景输注量 0.5 mL/h,单次给药剂量 2 mL/次,锁定时间 8 min。

疼痛评分标准:采用视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS)判断患者术后静息状态及运动状态的镇痛效果。VAS 评判标准:0 为无痛, < 3 为良好, 3~4 为基本满意, ≥5 为差, 10 为剧痛。静息状态的疼痛,指休息痛,术后患者卧床不动自我感受的疼痛程度^[7]。运动状态的疼痛,指翻身、起床或者下床走动时自我感受的疼痛程度^[7]。

1.3 观察项目 ①分别于术后 6 h、12 h、24 h、48 h 行静息状态的 VAS 评分。②分别于术后 6 h、12 h、24 h、48 h 行运动状态的 VAS 评分。③分别观察并记录术后 1~12 h、13~24 h、25~36 h、37~48 h 四个时间段的吗啡用量和术后 24 h、48 h 的吗啡总用量。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS 19.0 进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。各组患者的一般临床资料比较,应用单因素方差分析。在术后 4 个时间点,各组的静息和运动状态 VAS 评分比较,应用多个样本比较的 Kruskal-Wallis H 检验和两个独立样本比较的 Wilcoxon 秩和检验(因为数据方差不齐)。在术后 4 个时间段的吗啡用量及术后 24 h、48 h 的吗啡总用量,各组之间的比较,应用单因素方差分析和 LSD 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 三组患者在年龄、体质量、手术时间和硬膜外追加罗哌卡因的患者例数等一般情况方面,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 三组患者一般情况资料($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	手术时间($\bar{x} \pm s$, h)	硬膜外加药的例数
超前镇痛组	20	47.3 ± 10.9	66.8 ± 7.9	2.1 ± 0.5	4
术后镇痛组	20	49.5 ± 14.2	69.1 ± 8.8	2.0 ± 0.4	3
对照组	20	48.7 ± 12.8	67.6 ± 9.2	2.2 ± 0.6	4

表 2 三组患者的静息状态 VAS 评分($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术后 6h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
超前镇痛组	20	1.2 ± 0.7 *	0.7 ± 0.5 *	0.5 ± 0.7	0.2 ± 0.4
术后镇痛组	20	2.2 ± 1.6 *	0.9 ± 1.2 *	0.3 ± 0.8	0.0 ± 0.0
对照组	20	4.4 ± 1.6	2.4 ± 1.6	1.7 ± 2.4	0.5 ± 0.8

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

表 3 三组患者的运动状态 VAS 评分($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
超前镇痛组	20	2.3 ± 0.8 * [▲]	1.8 ± 0.9 *	1.5 ± 1.2	1.0 ± 0.9
术后镇痛组	20	3.8 ± 1.8 *	2.0 ± 1.4 *	1.2 ± 0.9	0.5 ± 0.7
对照组	20	5.4 ± 1.7	3.5 ± 1.4	2.8 ± 2.3	1.1 ± 1.1

注:与对照组比较, * $P < 0.05$;与术后镇痛组比较, [▲] $P < 0.05$

表 4 三组患者各个时间段镇痛泵的吗啡用量(mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术后 1 ~ 12 h	术后 13 ~ 24 h	术后 25 ~ 36 h	术后 37 ~ 48 h	术后 24 h 总量	术后 48 h 总量
超前镇痛组	20	18.2 ± 7.2	4.7 ± 1.8 *	4.2 ± 1.5	3.8 ± 0.8	22.9 ± 8.8 *	31.0 ± 10.0 *
术后镇痛组	20	20.8 ± 13.4	7.2 ± 4.0 *	4.9 ± 1.7	3.8 ± 0.9	27.9 ± 16.5	36.6 ± 16.6
对照组	20	23.8 ± 11.4	12.3 ± 6.9	6.7 ± 4.7	4.0 ± 0.6	36.1 ± 15.9	46.7 ± 19.7

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

2.2 术后 4 个时间点的静息状态 VAS 评分结果
术后在静息状态,进行 VAS 评分,结果显示超前镇痛组和术后镇痛组在术后 6 h、12 h、24 h 及 48 h 的 4 个时间点,差异均没有统计学意义。但是,在术后 6 h、12 h 的 2 个时间点,超前镇痛组优于对照组,且术后镇痛组也优于对照组(表 2)。

2.3 术后 4 个时间点的运动状态 VAS 评分结果
术后在运动状态,进行 VAS 评分,结果显示在术后 6 h,超前镇痛组优于术后镇痛组;其余 3 个时间点,两组差异无统计学意义。同时,在术后 6 h、12 h,超前镇痛组优于对照组,术后镇痛组也优于对照组;其余 2 个时间点,三组差异无统计学意义(表 3)。

2.4 吗啡用量结果

2.4.1 术后各时间段的吗啡用量 在术后 4 个时间段的吗啡用量中,三组进行两两比较,仅在术后 13 ~ 24 h 的时间段有统计学差异,且在此时间段内,超前镇痛组与术后镇痛组无差异;但是,超前镇痛组与对照组、术后镇痛组与对照组都有统计学差异(表 4)。

2.4.2 术后的吗啡总用量 在吗啡的总用量方面,三组进行两两比较,发现在术后 24 h 总量和 48 h 总量方面,仅超前镇痛组与对照组有统计学差异($P < 0.05$),其余各组之间差异均无统计学意义(表 4)。

3 讨 论

目前在急性镇痛治疗体系中,提倡多模式镇痛、超前镇痛和个体化镇痛,旨在通过联合应用不同作用机制的镇痛药物,解决患者对止痛药需求的个体差异,降低并发症发生率,消除患者痛苦。塞来昔布通过中枢抑制 COX-2,抑制痛觉超敏,提高痛阈,使患者对疼痛的感觉减轻^[6]。有研究认为,术前应用 COX-2 抑制剂,可以减少术后中枢性镇痛药的用量以及增强其镇痛效果^[8],但是目前对于术前或术后使用塞来昔布治疗术后急性疼痛的方法还有许多争论^[9-11]。

本研究结果显示,在治疗静息状态的疼痛方面,塞来昔布术前或术后使用起到的镇痛作用相似,但是术前或术后使用在术后早期(术后 12 h)都较

安慰剂组镇痛效果优越。在治疗运动状态的疼痛方面,塞来昔布术前使用较术后使用在术后极早期(术后 6 h)镇痛效果更优越。而且,无论术前或术后使用,在术后早期(术后 12 h),都较安慰剂组镇痛效果优越。

塞来昔布的联合使用,减少了吗啡的用量,且术前使用,减少吗啡的用量最明显。在中枢性镇痛药吗啡用量方面,塞来昔布术前或术后使用,都可以在术后早期(术后 24 h 内),减少吗啡的用量,而且,术前使用较术后使用,对整个镇痛阶段的吗啡总用量减少更明显。本研究中塞来昔布的用法,与既往有关骨科全膝关节置换术后镇痛的研究^[12]略有差异,但是,关于术后镇痛效果的研究结果相似。塞来昔布的使用,都能起到镇痛作用,且以术后早期(术后 12 h)的镇痛效果明显。另一项有关镇痛效果的研究^[13]也表明,超前镇痛组可以大大减少镇痛药曲马多的用量,与本研究的结果超前镇痛组减少吗啡用量相似。近期国外的一项研究^[14]与本研究结果非常相似,表明术前或术后使用塞来昔布,都能减少吗啡用量,而且,以术前使用更为明显。

本研究显示,从术前 2 h,给予患者口服塞来昔布,就可对术后疼痛有较好的协同镇痛效果,并能减少吗啡的使用量。既往的研究,大都术前 3 d 或 1 d,开始口服塞来昔布。这种提前较长时间的方法没有必要。同时,本研究也显示,术前开始使用塞来昔布,对运动状态疼痛的镇痛效果更好。这将有利于手术后患者早期下床活动,减少术后下肢静脉血栓的形成。

综上所述,塞来昔布在术前、术后都应使用,并且术前开始使用,对静息及运动状态的镇痛效果更优越,并减少吗啡的用量更明显。这种新型的多模式镇痛方式,将在今后的临床工作中可能有较大的推广意义。

【参考文献】

[1] Collins SA, Joshi G, Quiroz LH, et al. Pain management strategies for urogynecologic surgery: a review [J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2014, 20(6): 310-315.

[2] De Leon-Casasola O. A review of the literature on multiple factors involved in postoperative pain course and duration [J]. Postgrad Med, 2014, 126(4): 42-45.

[3] Mehta A, Hsiao W, King P, et al. Perioperative celecoxib decreases opioid use in patients undergoing testicular surgery: a randomized, double-blind, placebo controlled trial [J]. J Urol, 2013, 190(5): 1834-1838.

[4] Ittichaikulthol W, Prachanpanich N, Kositchaiwat C, et al. The post-operative analgesic efficacy of celecoxib compared with placebo and parecoxib after total hip or knee arthroplasty [J]. J Med Assoc Thai, 2010, 93(8): 937-942.

[5] Yamashita Y, Sano N, Shimohira D, et al. A parallel-group comparison study of celecoxib with loxoprofen sodium in third mandibular molar extraction patients [J]. Int J Oral Maxillo Surg, 2014, 43(12): 1509-1513.

[6] Kazerooni R, Tran MH. Evaluation of celecoxib addition to pain protocol after total hip and knee arthroplasty stratified by opioid tolerance [J]. Clin J Pain, 2014, Nov 7. [Epub ahead of print]

[7] Wall PD, Melzack R. Textbook of pain [M]. 4th ed. Amsterdam: Elsevier Health Science Division, 2001: 409-426.

[8] Stiller CO, Lundblad H, Weidenhielm L, et al. The addition of tramadol to morphine via patient-controlled analgesia does not lead to better post-operative pain relief after total knee arthroplasty [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2007, 51(3): 322-330.

[9] Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, doi: 10.1002/14651858. CD004233. pub3.

[10] 季蔚, 黄啟倩, 相芳. 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 [J]. 东南国防医药, 2014, 16(4): 360-362.

[11] 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.

[12] 张莹芳. 塞来昔布用于围手术期多模式镇痛的疗效与安全性评价 [J]. 临床医药实践, 2010, 19(1): 8-10.

[13] 闫昌葆, 陈百成, 刘虎, 等. 塞来昔布在膝关节镜下前交叉韧带重建围手术期镇痛的效果分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(22): 1689-1691.

[14] Cillo JE Jr, Dattilo DJ. Pre-emptive analgesia with pregabalin and celecoxib decreases postsurgical pain following maxillomandibular advancement surgery: a randomized controlled clinical trial [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2014, 72(10): 1909-1914.

(收稿日期: 2015-02-27; 修回日期: 2015-04-09)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)