

帕瑞昔布钠联合地佐辛超前镇痛对老年胃癌术后认知功能及炎症因子的影响

严发忠, 谭萍, 崔德志, 高永盛, 秦宁恩加, 李禄庆

作者单位: 733299 甘肃, 天祝县人民医院普外科(严发忠, 崔德志, 高永盛, 秦宁恩加, 李禄庆); 730050 兰州, 甘肃省中医院麻醉手术科(谭萍)

作者简介: 严发忠(1969-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 普通外科麻醉及相关研究。E-mail: 510734914@qq.com

[摘要] **目的** 探讨帕瑞昔布钠联合地佐辛超前镇痛对老年胃癌术后认知功能及炎症因子的影响。**方法** 选取2012-03~2014-05在该院行胃癌手术的72例老年患者, 采用奇偶法将其分为观察组和对照组, 各36例。对照组给予常规麻醉, 观察组给予帕瑞昔布钠联合地佐辛静脉注射。观察比较两组患者不同时间点的镇痛情况、炎症因子水平、认知功能以及不良反应发生情况。**结果** 不同检测时间、不同治疗组间的VAS评分之间差异均有统计学意义($P < 0.05$), 检测时间和不同麻醉方式之间存在交互作用($F = 5.652, P = 0.008$); 两组患者白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 手术后两组均显著升高($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组($P < 0.01$); 两组患者术前认知功能比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 手术后两组均有所降低, 但观察组认知功能改善情况优于对照组, 且前者认知功能障碍发生率为25.00%, 明显低于后者的47.22%($P < 0.05$); 观察组不良反应的总发生率为30.56%, 明显低于对照组, 两组患者不良反应的总发生率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.769, P = 0.009$)。**结论** 帕瑞昔布钠联合地佐辛超前镇痛应用于老年胃癌手术中, 不仅可以明显降低炎症因子反应, 而且能够显著改善术后认知功能情况。

[关键词] 帕瑞昔布钠; 地佐辛; 胃癌; 认知功能; 炎症因子

[中图分类号] R 735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)08-0765-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.08.15

Effects of parecoxib sodium combined with dezocine preemptive analgesia on cognitive function and inflammatory factors in elderly patients with gastric cancer after operation YAN Fa-zhong, TAN Ping, CUI De-zhi, et al. Department of General Surgery, the People's Hospital of Tianzhu County, Gansu 733299, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of parecoxib sodium combined with dezocine preemptive analgesia on cognitive function and inflammatory factors in elderly patients with gastric cancer after operation. **Methods** 72 elderly patients with gastric cancer treated with operation in our hospital from March 2012 to May 2014 were selected as the research subjects and were divided into the observation group and the control group according to the parity method, with 36 cases in each group. The control group was treated with general anesthesia, and the observation group received parecoxib sodium combined with dezocine intravenous injection. The analgesic effects at different time points, the levels of inflammatory factors, the cognitive function and the occurrence of adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results** There were significant differences in VAS scores between the two groups at different detection time points between the different treatment groups ($P < 0.05$), and there was an interaction between the detection time points and the different anesthetic methods ($F = 5.652, P = 0.008$). There were no significant differences in the levels of IL-6, IL-8 and TNF- α before operation between the two groups ($P > 0.05$), and the levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group after operation ($P < 0.01$). There was no significant difference in preoperative cognitive function between the two groups ($P > 0.05$), but the cognitive function of the observation group was better than that of the control group, and the incidence of cognitive dysfunction in the observation group (25.00%) was significantly lower than that in the

control group(47.22%) ($P < 0.05$). There was a statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups($\chi^2 = 6.769, P = 0.009$), and it was 30.56% in the observation group, with a significantly lower rate than that in the control group. **Conclusion** Parecoxib sodium combined with dezocine analgesia can not only significantly reduce the inflammatory response, but also improve the postoperative cognitive function in the elderly patients with gastric cancer surgery.

[**Key words**] Parecoxib sodium; Dezocine; Gastric cancer; Cognitive function; Inflammatory factors

胃癌在我国恶性肿瘤中占据首要位置,大多发生在 50 岁以上的老年人群中,具有疼痛、上腹不适、吞咽困难以及贫血等临床症状,严重影响患者的生活质量^[1,2]。目前胃癌的临床治疗大多采用手术治疗的方式,但手术创伤大,对内脏牵拉较为严重并且需要进行输血输液等原因,不仅造成患者在治疗过程中产生强烈的疼痛感,也会激活炎症因子,从而增加患者术后的并发症发生。随着生活水平的提高,患者对降低手术过程中所受到疼痛的需求也随之增加,而超前镇痛是指在患者受到伤害性刺激之前,通过采取相应的措施,减少患者的疼痛程度,已经越来越广泛地应用于胃癌的手术过程中。另外,由于患者年龄较高,身体综合素质相对较低,在进行胃癌手术之后大多出现认知功能障碍,很大程度上影响了治疗效果,降低了生活质量^[3]。有研究^[4]认为,胃

癌患者术后出现认知功能障碍的主要原因为炎症反应。所以,一种合理有效的治疗方式不仅能够减轻患者炎症因子的反应程度,而且能够改善其术后认知功能情况,对于老年胃癌患者而言,具有十分重要的意义。因此,我院选取 72 例胃癌患者作为研究对象,分组进行常规麻醉和超前阵痛麻醉效果比较,以观察帕瑞昔布钠联合地佐辛超前镇痛对老年胃癌术后认知功能及炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012-03 ~ 2014-05 在我院进行胃癌手术 72 例患者作为研究对象,采用奇偶法将其分为观察组和对照组,各 36 例。两组患者性别、年龄、身高、体重、手术时间、病理分期以及病理类型等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	性别		年龄(岁)	身高(m)	体重(kg)	手术时间(min)	病理分期				病理类型			
		男	女					I a	I b	II a	II b	高分化	中分化	低分化	未分化
观察组	36	15	21	65.13 ± 3.11	1.62 ± 0.25	53.29 ± 6.15	70.52 ± 15.23	6	10	12	8	10	12	8	6
对照组	36	17	19	64.59 ± 3.87	1.64 ± 0.21	52.67 ± 6.24	71.12 ± 14.38	7	11	12	6	11	11	9	5
$\chi^2 / U / Z$	-	0.225	0.653	0.368	0.425	0.172	0.416	-0.211							
P	-	0.635	0.516	0.714	0.672	0.864	0.938	0.833							

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)所有患者均经纤维胃镜或者腹部超声检查确诊为胃癌^[5]; (2)年龄 > 60 岁; (3)对本研究所用药物无过敏史; (4)均对此研究知情,并自愿签署同意书,配合治疗。

1.2.2 排除标准 (1)不符合纳入标准者; (2)脑血管疾病患者; (3)缺血性心肌病患者; (4)近期内服用非甾体抗炎药患者; (5)不配合治疗患者。

1.3 麻醉方法

1.3.1 术前准备 手术前常规禁食禁饮,在手术前,首先向患者介绍麻醉的方式及过程,并告知可能会发生的情况。之后,在患者非手术侧肘部正中开放静脉通道,并应用面罩吸氧 5 L/min,同时连接监护仪,对患者身体情况进行严密监控。

1.3.2 麻醉方式 对两组患者麻醉前 30 min 均给予长托宁 0.02 mg · kg⁻¹,肌肉注射,然后入手术室后指导患者取平卧位,并采用留置针开放静脉通道,输入林格液,速率为 10 ml/(kg · h),并对患者心电图、血压、心率等情况进行测定。对照组在麻醉诱导前 15 min 静脉注射 0.9% 氯化钠注射液 5 ml。观察组在麻醉诱导前 15 min 给予帕瑞昔布钠(辉瑞制药有限公司生产,批号 11060502)40 mg(溶解于 5 ml 的生理盐水中)、地佐辛(扬子江药业集团江苏海慈生物药业有限公司生产,批号 10020503)5 mg(生理盐水稀释至 10 ml)进行静脉注射。然后两组均采用咪达唑仑(江苏恩华药业股份有限公司生产,批号 11031206)2 ~ 4 mg、依托咪酯(江苏恩华药业股份有限公司生产,批号 11020305)0.2 mg · kg⁻¹、芬

太尼 4~5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、顺苯阿曲库铵(江苏盛迪医药有限公司生产,批号 11020402) 0.15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,按顺序静脉注射实施麻醉诱导。接着采用气管插管静脉麻醉,给予丙泊酚(广东嘉博制药有限公司生产,批号 11102101) 4~8 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 、瑞芬太尼 0.1~0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续输注进行麻醉维持,术中根据患者肌松情况及手术时间间断静脉注射顺苯阿曲库铵。手术结束后,给予托烷司琼(西安迪赛生物药业有限责任公司生产,批号 11020403) 3 mg ,并连接镇痛泵进行镇痛。

1.4 观察指标及疗效评价 (1)镇痛情况:对两组患者术前、术后 2 h、6 h、12 h 疼痛情况进行评定,以 VAS 疼痛评分标准作为依据^[6],通过一条长 10 cm 的游动标尺,两端分别为“0”和“10”,数值越高,表示疼痛程度越严重。使用时将背面面向患者,让其在直尺上标出和自己疼痛程度相对应的位置,然后由医师根据患者标出的位置进行评分。(2)炎症因子水平:分别抽取两组患者手术前及手术后空腹肘静脉血 3 ml,采用酶联免疫吸附法对血浆白细胞介素 6(IL-6)、血浆白细胞介素 8(IL-8)以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)进行检测。(3)认知功能:采用简易精神状态检查表(MMSE)^[7]检测手术前后认知功能,让患者回答具体问题,回答正确计 1 分,回答错误或表示不知道计 0 分,满分为 30 分。分数越低则表示认知功能越低,分数 < 24 分则记为认知功能缺陷。(4)不良反应:对两组患者术后呕吐恶心、头晕、高血压、低血压、心率过快、心率过慢等不良反应情况进行记录。

1.5 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计学软件对数

据进行处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,重复测量资料采用重复测量的方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用等级秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时点的 VAS 评分比较 不同检测时间、不同治疗组间的 VAS 评分之间差异均有统计学意义($P < 0.05$),检测时间和不同麻醉方式之间存在交互作用($F = 5.652, P = 0.008$)。见表 2。

表 2 两组患者不同时点的 VAS 评分比较[($\bar{x} \pm s$),分]

组别	例数	术前	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h
观察组	36	4.21 \pm 1.22	2.65 \pm 1.03	2.44 \pm 0.96	2.31 \pm 0.78
对照组	36	4.18 \pm 1.16	3.57 \pm 1.14	3.35 \pm 1.02	3.29 \pm 0.97

注: $F_{\text{组间}} = 6.672, P_{\text{组间}} = 0.000; F_{\text{时点}} = 3.245, P_{\text{时点}} = 0.024; F_{\text{组间} \times \text{时点}} = 5.652, P_{\text{组间} \times \text{时点}} = 0.008$

2.2 两组患者手术前后炎症因子水平比较 术前两组患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后两组患者炎症因子水平均比术前升高,但观察组炎症因子水平明显低于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

2.3 两组患者手术前后认知功能比较 对照组出现认知功能障碍 17 例(47.22%),观察组出现认知功能障碍 9 例(25.00%),观察组认知功能障碍发生率明显低于对照组($P = 0.042$)。术前两组认知功能评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后两组认知功能评分虽有所降低,但观察组认知功能改善情况优于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者手术前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)		IL-8($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)		TNF- α ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	36	33.68 \pm 8.43	42.61 \pm 10.25 *	13.11 \pm 3.22	20.05 \pm 4.15 *	1.47 \pm 0.39	1.63 \pm 0.29 *
对照组	36	34.76 \pm 8.59	53.88 \pm 13.11 *	12.87 \pm 3.12	26.79 \pm 5.11 *	1.45 \pm 0.37	2.28 \pm 0.46 *
t	-	0.538	4.063	0.321	6.143	0.223	7.172
P	-	0.592	0.000	0.748	0.000	0.824	0.000

注:与术前相比, * $P < 0.05$

表 4 两组患者手术前后认知功能比较[($\bar{x} \pm s$),分]

组别	例数	术前	术后
观察组	36	27.92 \pm 1.52	23.13 \pm 1.42
对照组	36	27.85 \pm 1.43	22.38 \pm 1.39
t	-	0.201	2.265
P	-	0.841	0.027

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 观察组不良反应的总发生率为 30.56%,明显低于对照组,两组患者不良反应的总发生率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.769, P = 0.009$)。见表 5。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	呕吐恶心	头晕	高血压	低血压	心率过快	心率过慢	总发生率
观察组	36	4(11.11)	2(5.56)	1(2.78)	0(0.00)	2(5.56)	2(5.56)	11(30.56)
对照组	36	8(22.22)	2(5.56)	6(16.67)	2(5.56)	1(2.78)	3(8.33)	22(61.11)
χ^2	-	1.600	0.265	0.532	0.514	0.000	0.000	6.769
<i>P</i>	-	0.206	0.607	0.473	0.473	1.000	1.000	0.009

3 讨论

3.1 超前镇痛是指一种通过阻止外周损伤冲动向中枢神经系统传导建立的镇痛治疗方式,它不仅仅局限于在手术前,而是在术中以及术后通过减少伤害性刺激传达到中枢神经系统引起的外周和中枢敏感受化,从而达到降低患者疼痛程度的目的^[7,8]。由于患者年龄较大,对麻醉性镇痛药的承受能力较低,又因为在手术过程中受到的创伤较大,在术后经常会出现认知功能障碍等并发症,严重影响患者生活质量^[9]。因此,选择合适的镇痛药物对患者术后恢复有重要作用。

3.2 相关研究^[10]表明,非甾体类药物能够通过抑制外周的敏感受化,不仅能够维持细胞膜的稳定,而且也有着非常显著的超前镇痛效果。目前较为常用的非甾体类药物为帕瑞昔布钠,该药物在抑制炎症反应和降低疼痛程度上具有明显的效果。其不仅可以通过减少甚至阻断前列腺素、血栓素-2的合成来发挥抗炎镇痛的作用,而且也能够降低患者在术后疼痛应激反应程度^[11]。虽然帕瑞昔布钠在超前镇痛上起到非常显著的效果,但其对患者术后产生多种副作用以及不良反应却没有明显的效果。而地佐辛作为一种K受体激动剂,不仅具有非常良好的镇痛效果,而且能够降低患者术后的不良反应发生率,安全性较高^[12]。

3.3 有关研究^[13]表明,炎症因子水平与机体认知功能存在一定关系。IL-6细胞因子通过参与免疫反应记忆血细胞生成,影响患者机体防御体系的建立;TNF- α 的过度表达,具有神经毒性的作用,从而引起中枢神经系统炎症反应;随着TNF- α 的表达上升,其诱导IL-8生成的作用也随之加强,导致血清IL-8水平升高,而高水平IL-8对中枢神经系统会造成严重影响,影响机体认知功能。在本研究中观察组患者术后认知功能及相关炎症因子水平改善情况显著优于对照组。其主要原因为帕瑞昔布钠和地佐辛能够通过抑制IL-6、IL-8和TNF- α 细胞因子的表达,降低患者中枢神经系统炎症反应水平,从而降低患者出现认知功能障碍几率^[14,15]。本研究中观察组不良反应发生率以及VAS疼痛评分均显著低于对

照组。结果提示,帕瑞昔布钠联合地佐辛超前镇痛镇痛效果良好,且安全性高。

综上所述,帕瑞昔布钠联合地佐辛超前镇痛,不仅有效地降低了患者在手术过程中的疼痛程度和炎症因子表达水平,也对患者术后认知功能障碍和不良反应情况起到了明显改善的作用,值得广泛应用和推广。

参考文献

- Kanat O, O'Neil B, Shahda S. Targeted therapy for advanced gastric cancer: A review of current status and future prospects[J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(12): 401-410.
- 邹小农,孙喜斌,陈万青,等. 2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 109-114.
- 叶繁,姚尚龙,武庆平. 术前血管性危险因素与老年患者胃癌术后早期认知功能障碍的相关性[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(1): 33-35.
- 李雅巍,王东信. 炎症反应与术后认知功能并发症的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(8): 673-677.
- 所剑,王大广,刘泽锋. 早期胃癌诊断和治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(8): 717-719.
- Aitken, R. C. B. Visual Analogue Scales (VAS) [S]. 1969.
- 卢静,兰志勋. 超前镇痛机制及其临床应用进展[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(6): 210-212.
- 王松平,蒺卫东,李建生. 超前镇痛在术后镇痛中的应用进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(4): 433-436.
- 安一凡,周明. 围术期中枢神经系统炎症反应与老年患者术后认知功能障碍[J]. 上海医学, 2009, 32(11): 1027-1029.
- 王延炳,姜晓红. 非甾体抗炎药和传统阿片类药物在术后镇痛中的效果比较[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(6): 417-419.
- 孙立新,于洋,张彦平,等. 帕瑞昔布超前镇痛对胃癌根治术患者炎症因子及应激反应的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(5): 405-408.
- 夏赟,胡雪飞,马晓静. 地佐辛超前镇痛的临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(5): 368-370.
- 梁冰,徐辉. 炎症反应在术后认知功能障碍发病机制中的研究进展[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2013, 11(5): 429-432.
- 刘海,陈刚,王志红,等. 帕瑞昔布超前镇痛对老年患者应激、炎症反应及术后认知功能的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(12): 2238-2241.
- 华汤锋,陈珊,盛钧宇. 地佐辛超前镇痛对老年患者术后认知功能的影响[J]. 现代实用医学, 2012, 24(8): 893-894.

[收稿日期 2016-11-23][本文编辑 黄晓红]