

DOI: 10.16016/j.1000-5404.201803125

两种非甾体类抗炎药联合氢吗啡酮在胸腔镜手术患者术后镇痛中的应用: 一项随机、双盲、对照临床研究

闫光明¹ 陈杰¹ 杨贵英¹ 段光友¹ 杜智勇¹ 余祖滨² 彭静¹ 廖维¹ 李洪¹ 400037 重庆, 第三军医大学(陆军军医大学)第二附属医院: 麻醉科¹ 胸外科²

【摘要】 目的 比较帕瑞昔布钠与氟比洛芬酯分别联合氢吗啡酮用于胸腔镜手术患者术后镇痛的效果及对炎症反应、肺部并发症的影响。方法 选择本院 2017 年 2-11 月行择期胸腔镜手术的患者 156 例, 术后均行自控静脉镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA): 氢吗啡酮 0.15 mg/kg + 雷莫司琼 0.6 mg + 生理盐水稀释至 200 mL, 流速为 4 mL/h, 单次 PCA 剂量 1 mL, 锁定时间 15 min。采用随机数字表法分为 3 组: 分别在手术结束前 30 min 静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg(A 组)、氟比洛芬酯 50 mg(B 组)及生理盐水 5 mL(C 组)。观察评估术后(术毕患者清醒)0、6、12、24、48 h 疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS)、不良反应、术后肺部并发症发生情况、术后 24 h C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞计数、中性粒百分率、血气分析及平均住院时间等指标。结果 术后 6、12 h 疼痛 NRS 评分 A、B 组均显著低于 C 组($P < 0.05$), B 组虽低于 A 组, 但两组差异无统计学意义($P > 0.05$); 术后 24、48 h 疼痛 NRS 评分组内及组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与 C 组相比, 术后 24 h A、B 组 CRP 均明显降低($P < 0.05$), B 组低于 A 组, 但两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。恶心呕吐评分及术后肺部并发症发生例数组内及组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与 C 组相比, B 组平均住院时间显著减少($P < 0.05$), A 组与 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), B 组平均住院时间较 A 组缩短 1.32 d, 但 A 组与 B 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 手术结束前 30 min 使用帕瑞昔布钠或氟比洛芬酯均可增强氢吗啡酮胸腔镜手术患者术后镇痛效果, 降低炎症反应, 有助于患者术后康复, 其中氟比洛芬酯或帕瑞昔布钠更理想。

【关键词】 非甾体抗炎镇痛药; 氢吗啡酮; 术后镇痛; 胸腔镜手术

【中图分类号】 R614.24; R656; R971.1 **【文献标志码】** A

Analgesic effects of 2 nonsteroidal anti-inflammatory drugs respectively combined with hydromorphone in postoperative analgesia after thoracic surgery: a randomized, double blind, controlled clinical study

YAN Guangming¹, CHEN Jie¹, YANG Guiying¹, DUAN Guangyou¹, DU Zhiyong¹, YU Zubin², PENG Jing¹, LIAO Wei¹, LI Hong¹ ¹Department of Anesthesiology, ²Department of Thoracic Surgery, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

【Abstract】 **Objective** To compare the postoperative analgesic effects of parecoxib and flurbiprofen axetil combined with hydromorphone respectively on the patients undergoing elective thoracoscopic surgery, and determine the effects on inflammation and postoperative pulmonary complications. **Methods** A total of 156 patients who underwent elective thoracoscopic surgery and then received postoperative patient-controlled intravenous analgesia (PCIA, 0.15 mg/kg hydromorphone + 0.6 mg ramosetron diluted with saline to

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81571870)

【通信作者】 李洪, E-mail: Lh78553@126.com

【优先出版】 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1126.R.20180510.1612.014.html>

200 mL, infusion speed: 4 mL/h, single PCA dose: 1 mL, and lock time: 15 min) in our hospital from February to November 2017 were prospectively enrolled in this study. They were randomly divided into 3 groups according to the intraoperative analgesic agents they received, that is, 40 mg parecoxib sodium (group A), 50 mg flurbiprofen (group B) and 5 mL normal saline (group C), which were intravenously injected in 30 min before the end of surgery. Numerical rating scale (NRS) of postoperative pain and adverse reactions at 6, 12, 24, 48 h after the operation, postoperative pulmonary complications, inflammatory cytokines (C-reactive protein, white cell count, and percentage of neutrophils) and blood gas analysis at 12 h postoperatively and length of hospital stay were recorded and compared between the 2 groups. **Results** Compared with group C, the NRS score was significantly lower in group A and group B at 6 and 12 h after operation ($P < 0.05$), and that of group B was lower than that of group A though no statistical difference ($P > 0.05$). The serum C-reactive protein level at 3 d after operation was significantly decreased in groups A and B than group C ($P < 0.05$), and the level of group B was lower than that of group A but there was no significant difference ($P > 0.05$). No significant differences were found in the scores of nausea and vomiting and the incidence of postoperative pulmonary complications in the intragroup and intergroup comparison ($P > 0.05$). Compared with group C, the mean length of hospitalization was significantly shorter in group B ($P < 0.05$), and there was no significant difference between group A and group C and between group A and group B ($P > 0.05$), though the length was 1.32 d shorter in group B than group A. **Conclusion** Application of both parecoxib sodium or flurbiprofen axetil in 30 min before the end of surgery can enhance the analgesic effect of hydromorphone after thoracoscopic surgery, reduce inflammation and help patients recover after operation. However, flurbiprofen axetil seems to be better than parecoxib sodium.

[Key words] nonsteroidal anti-inflammatory drugs; inflammatory cytokines; patient controlled intravenous analgesia; thoracoscopic surgery

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81571870). Corresponding author: LI Hong, E-mail: Lh78553@126.com

胸腔镜手术由于创伤部位位于胸部,呼吸动作难以避免会引起疼痛,因而镇痛难度较大。同时胸腔镜手术术中单肺通气、手术刺激和缺血再灌注损伤等会诱导人体产生大量的炎性因子^[1]。另外,患者术后早期肺功能受损较为常见,因而术后早期充分镇痛显得更加重要^[2]。基于此,有必要探寻减轻患者术后早期疼痛,并能降低术后炎性反应的镇痛方法。

目前,阿片类药物是临床治疗术后疼痛的主要药物。但这类药物不良反应较多,尤其是呼吸抑制作用限制了其在胸腔镜手术后镇痛中的应用。氢吗啡酮作用于 μ 受体,对 δ 受体具有部分激动作用,主要并发症是胃肠道和神经系统反应,呼吸抑制等少见^[3]。除此之外,目前临床使用多模式镇痛技术,通过不同作用途径增强术后镇痛效果,减少术后并发症。非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在解热、抗炎及镇痛方面效果显著^[4]。目前临床上最常使用的NSAIDs包括选择性COX-1抑制剂,如帕瑞昔布钠和非选择COX抑制剂,如氟比洛芬酯。但哪种药物复合氢吗啡酮更适用于胸外科手术后炎症缓解和镇痛仍然不清楚。因此,本研究拟以胸腔镜手术患

者作为研究对象,观察不同非甾体抗炎药联合氢吗啡酮对患者术后镇痛效果、炎性反应及肺部并发症的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院胸外科2017年2-11月收治的胸腔镜下肺部手术患者156例,ASA I~II级,年龄18~70岁,体质指数(BMI)为18~30 kg/m²。排除标准:NSAIDs过敏;长期服用精神或镇痛类药物史;术前合并心脑血管疾病、肝、肾等严重疾病者;肺功能异常:最大通气量(MVV)占预计值百分率<50%、第1秒用力呼气量(FEV₁)占预计值百分比<50%;肺部疾病史:慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管扩张、肺部感染、肺不张;动脉血气分析:氧分压 $p(O_2) < 60$ mmHg、二氧化碳分压 $p(CO_2) > 50$ mmHg;睡眠呼吸暂停综合征等;凝血功能障碍;消化性溃疡史或胃肠道出血史等。本研究经本院伦理委员会批准(2016-研第050-01),患者均知情同意。

1.2 研究设计

采用随机数字表法将纳入患者分为3组,A组(帕

瑞昔布钠组): 腔镜肺叶切除术 37 例, 胸腔镜下肺楔形切除术 15 例, 其中 2 例因非计划再次手术终止研究; B 组(氟比洛芬酯组): 腔镜肺叶切除术 41 例, 胸腔镜下肺楔形切除术 10 例, 其中 1 例因术后出血死亡终止研究; C 组(空白对照组): 腔镜肺叶切除术 36 例, 胸腔镜下肺楔形切除术 15 例, 其中 1 例因术后严重肺感染死亡退出研究。由麻醉医生 1 负责病例纳入和术中麻醉管理, 麻醉医生 2 负责术后镇痛泵配制, 麻醉随访护士负责术后随访; 术后由胸外科专家评估术后肺部并发症; 麻醉医生 1、麻醉随访护士及胸外科专家对试验分组均不知情。

1.3 麻醉方法

患者入室后建立静脉通道, 常规监测患者血压、心率、氧饱和度等。采用双腔气管插管静吸复合全身麻醉。麻醉诱导: 静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg、丙泊酚 1.5 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μ g/kg; 术中行单肺通气。术中监测呼末二氧化碳、脑电双频谱指数(bispectral index, BIS), 动脉血气分析 1 次/h。3 组吸入氧气浓度均为 100%, 潮气量 6~8 mL/kg, 呼吸频率 14~18/min, 依据动脉血气分析维持 $p(\text{CO}_2)$ 在 35~45 mmHg。麻醉维持: 丙泊酚 2.5~3.5 mg/(kg·h), 七氟烷 1%~2%, 瑞芬太尼 0.1~0.3 μ g/(kg·min), 间断静脉注射顺式阿曲库铵维持肌松; 维持脑电双频指数(BIS) 40~60。A、B、C 组在手术结束前 30 min 分别静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg(辉瑞制药有限公司进口分装, 国药准字 J20130044)、氟比洛芬酯 50 mg(北京泰德制药股份有限公司产品, 批号 1E146T)、生理盐水 5 mL。缝合手术切口前手控加压通气, 直视下判断萎陷肺组织完全复张后行常规通气。术毕患者清醒后开启术后静脉自控镇痛泵(PCIA)。3 组均使用机械式静脉自控镇痛泵(北京科联升华医疗科技有限公司, 国械注准 20153540995), 流速为 4 mL/h, 容量为 200 mL, 单次 PCA 剂量 1 mL, 锁定时间 15 min。镇痛配方: 氢吗啡酮 0.15 mg/kg + 雷莫司琼 0.6 mg + 生理盐水稀释至 200 mL。补救措施: 如手术结束时患者疼痛 NRS 评分超过 3 分, 予以舒芬太尼 5 μ g 静脉注射。

1.4 观察指标

分别观察比较术后(术毕患者清醒) 0、6、12、24、48 h 患者疼痛、恶心、呕吐、腹胀等指标, 术后疼痛、恶心、呕吐及腹胀评估均采用数字评分法(numerical rating scale, NRS); 记录术后 24 h 炎症反应指: CRP、白细胞计数、中性粒细胞百分率; 动脉血气分析 [$p\text{H}$ 、 $p(\text{O}_2)$ 、 $p(\text{CO}_2)$ 、碱剩余(BE)]; 术后至出院期间肺部

并发症; 平均住院时间等。

1.4.1 疼痛 NRS 评分标准 0 分为无痛; 1~3 分为轻度疼痛; 4~6 分为中度疼痛; 7~10 分为重度疼痛^[5]。

1.4.2 恶心呕吐、腹胀评分标准 0 分表示无恶心呕吐, 10 分表示严重恶心呕吐, 4 分以下为轻度恶心呕吐, 7 分以上表示重度恶心呕吐。腹胀评分: 0 分为无腹胀感; 1 分为轻度腹胀, 不影响休息, 轻度腹部隆起, 腹壁张力略大; 2 分为中度腹胀, 影响休息, 腹部切口有胀痛但尚可忍受, 腹部中度隆起; 3 分为重度腹胀, 切口胀痛不能忍受, 烦躁, 严重影响休息, 腹部显著隆起、张力大、叩诊呈鼓音。

1.4.3 肺部并发症 采用 MGS 评分标准来判断:

①体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$; ②白细胞计数上升($>11.2 \times 10^9/\text{L}$); ③合并胸部 X 线表现或肺不张; ④咳嗽、咯脓性痰; ⑤痰培养结果阳性; ⑥临床诊断肺炎; ⑦呼吸室内空气时 $\text{SpO}_2 < 90\%$ (氧分压低于 60 mmHg 伴或不伴二氧化碳分压大于 50 mmHg); ⑧延长住院或监护治疗时间, 患者满足 4 条及以上定义为出现术后肺部并发症^[6]。

1.4.4 炎症反应及血气分析 术后 24 h 采集患者静脉血检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 白细胞计数, 中性粒细胞百分率。术后 24 h 采集动脉血行血气分析, 记录患者 $p\text{H}$ 、 $p(\text{O}_2)$ 、 $p(\text{CO}_2)$ 及 BE 值。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 正态分布的计量数据组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法; 对于疼痛 NRS、恶心呕吐及腹胀评分等非正态分布数据, 采用非参数检验的 Kruskal-Wallis 法; 计数资料的比较采用 χ^2 检验。双侧检验 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况比较

3 组患者年龄、性别、身高、体质量、手术种类及手术持续时间等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 镇痛效果比较

3 组患者术后镇痛效果均较理想。A、B 组术后 6、12 h 疼痛 NRS 评分均显著低于 C 组($P < 0.05$), B 组低于 A 组, 但两组差异无统计学意义($P > 0.05$); 术后 0、24、48 h 疼痛 NRS 评分 3 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$, 图 1)。

表1 各组患者一般情况比较($n=50, \bar{x} \pm s$ /例)

组别	年龄 /岁	身高 /cm	性别 (男/女)	体质量 /kg	手术时长 /min	胸腔镜手术种类 (肺叶切除术/肺楔形切除术)	白细胞计数 $\times 10^9/L$	中性粒百分率 (%)
A组	54.76 $\pm$ 12.11	164.39 $\pm$ 7.17	31/19	63.06 $\pm$ 8.95	196.90 $\pm$ 77.57	36/14	5.63 $\pm$ 1.37	62.43 $\pm$ 8.52
B组	52.82 $\pm$ 11.78	163.46 $\pm$ 6.56	28/22	60.94 $\pm$ 9.43	169.08 $\pm$ 69.93	40/10	6.15 $\pm$ 3.79	59.11 $\pm$ 9.41
C组	52.82 $\pm$ 11.78	162.70 $\pm$ 8.42	33/17	62.48 $\pm$ 9.62	183.70 $\pm$ 91.65	35/15	6.07 $\pm$ 2.56	60.25 $\pm$ 12.62
F/χ^2 值	0.700	0.649	1.068	0.686	1.504	1.455	0.456	1.212
P 值	0.498	0.524	0.586	0.505	0.226	0.483	0.634	0.301

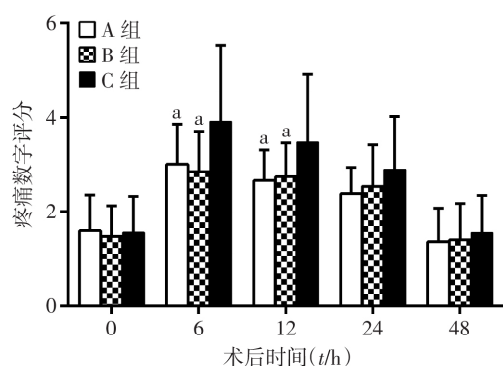
a: $P < 0.05$ 与 C 组比较

图1 各组患者术后不同时间点疼痛 NRS 评分

2.3 患者术后恶心、呕吐比较

术后 0 h 3 组患者均无恶心、呕吐表现; 术后 6 h A 组恶心、呕吐评分有 2 例 1 分, 1 例 2 分, 1 例为 4 分, B 组有 1 例评分为 4 分, C 组有 2 例 2 分, 3 组均无评分大于 4 分的患者, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 2); 术后 12 h A 组恶心、呕吐评分有 3 例 2 分, B 组有 1 例 1 分, 2 例 2 分, 1 例 4 分, C 组有 2 例 1 分, 2 例 2 分, 3 组差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 2); 术后 24、48 h 3 组患者恶心、呕吐评分均不大于 3 分, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 2)。3 组均无腹胀及皮肤瘙痒患者。

表2 各组患者术后各时间点恶心、呕吐 NRS 评分比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
A 组	0.16 $\pm$ 0.65	0.12 $\pm$ 0.48	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
B 组	0.08 $\pm$ 0.57	0.18 $\pm$ 0.69	0.06 $\pm$ 0.31	0.04 $\pm$ 0.28
C 组	0.08 $\pm$ 0.39	0.12 $\pm$ 0.43	0.10 $\pm$ 0.46	0.00 $\pm$ 0.00
Z 值	1.994	0.174	2.876	2.000
P 值	0.369	0.917	0.237	0.368

表3 各组患者术后炎症反应及血气分析比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	CRP/mmL $\cdot$ mL $^{-1}$	白细胞计数/ $\times 10^9/L$	中性粒百分比(%)	pH 值	$p(O_2)$ /mmHg	$p(CO_2)$ /mmHg	BE
A 组	54.72 $\pm$ 41.30 ^a	8.52 $\pm$ 2.01	73.26 $\pm$ 6.93	7.42 $\pm$ 0.03	106.06 $\pm$ 29.12	42.13 $\pm$ 6.01	3.12 $\pm$ 3.80
B 组	51.46 $\pm$ 43.45 ^a	8.41 $\pm$ 3.62	70.69 $\pm$ 10.07	7.43 $\pm$ 0.05	122.33 $\pm$ 41.88	44.87 $\pm$ 6.24	5.04 $\pm$ 3.31
C 组	104.29 $\pm$ 56.70	8.86 $\pm$ 3.54	75.96 $\pm$ 8.36	7.42 $\pm$ 0.03	96.00 $\pm$ 28.83	43.22 $\pm$ 10.04	4.54 $\pm$ 3.45
F 值	4.838	0.144	0.542	1.016	5.602	1.166	2.736
P 值	0.014	0.867	0.584	0.366	0.005	0.316	0.070

a: $P < 0.05$ 与 C 组比较

2.4 患者术后炎症反应及血气分析比较

术后 24 h 与 C 组相比, A 组与 B 组 CRP 均显著降低($P < 0.05$, 表 3), B 组低于 A 组, 但两组差异无统计学意义($P > 0.05$); 白细胞计数、中性粒百分率组内及组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 但 B 组低于 A 组。术后 24 h 血气分析 pH、 $p(O_2)$ 、 $p(CO_2)$ 及 BE 值 3 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 其中 $p(O_2)$ A 组与 B 组均高于 C 组。

2.5 患者术后肺部并发症发生情况

术后 A 组有 7 例肺感染, 1 例同时出现肺不张和肺感染; B 组有 6 例肺感染, 1 例同时出现肺感染和呼吸衰竭, 1 例呼吸衰竭; C 组有 4 例肺感染, 1 例肺感染合并呼吸衰竭, 1 例肺不张合并肺感染, 1 例同时出现肺不张、肺感染及呼吸衰竭, 3 组出现肺部并发症总例数组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 患者平均住院时间比较

平均住院时间 A 组为(14.62 $\pm$ 5.69) d, B 组为(13.30 $\pm$ 5.38) d, C 组为(16.24 $\pm$ 6.80) d。B 组平均住院时间显著低于 C 组($P < 0.05$)。

3 讨论

本研究采用非甾体类抗炎药于手术结束前 30 min 静脉注射联合氢吗啡酮 PCIA 应用于胸腔镜手术患者术后镇痛。结果显示, 帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯均可有效降低患者术后疼痛 NRS 评分、CRP, 增加术后 $p(O_2)$, 缩短平均住院时间, 其中氟比洛芬酯效果或比帕瑞昔布钠更为理想。

非甾体药物通过抑制环氧合酶(COX)减少花生四烯酸转化为前列腺素(PGs)和血栓素, 从而发挥镇

痛和抗炎作用^[7]。COX 目前发现有 3 种亚型: COX-1 表达于多数组织中, COX-2 主要与炎症反应有关, COX-3 功能尚不清楚^[8]。帕瑞昔布钠为环氧化酶-2 (COX-2) 特异性抑制剂, 通过抑制前列腺素合成发挥抗炎镇痛等作用^[9], 而氟比洛芬酯为非选择性地阻滞 COX-1 和 COX-2^[10]。宋云等^[11]研究认为, 氟比洛芬酯及帕瑞昔布钠均可有效减轻甲状腺手术患者术后疼痛。本研究发现, 帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯相对空白对照组, 术后疼痛 NRS 评分显著降低, 提示帕瑞昔布钠及氟比洛芬酯亦可增强胸腔镜手术后氢吗啡酮 PCIA 镇痛效果。

本研究结果显示帕瑞昔布钠组和氟比洛芬酯组患者术后 24 h 的 CRP 值显著低于空白对照组。研究表明手术创伤后会出现持续几天的细胞炎症因子反应, 过度的炎症反应不利于患者术后恢复^[12]。CRP 为急性反应蛋白, 当机体组织受到损伤等刺激时, 其浓度会显著升高。因而术后监测 CRP 可较好地反应术后组织损伤的严重程度。FARES 等^[13]研究显示, 炎症因子水平在胸腔镜手术单肺通气结束时及术后 1 h 分别是麻醉诱导前的 16 倍和 31 倍, 而术后 20 h 降为术前的 11.5 倍。因此, 对于胸腔镜手术来说, 术后早期抗炎镇痛显得尤为重要。本研究提示手术结束前 30 min 使用非甾体药物可有效降低术后炎症反应。

引起胸腔镜手术后肺部并发症的原因较多, 开胸手术患者术后早期肺功能严重受损。因此, 早期充分的术后镇痛, 是减少术后肺功能损害进而降低肺部并发症风险的重要方法^[2]。李清等^[14]研究认为, 帕瑞昔布钠超前镇痛能够降低老年患者开胸手术术后肺部并发症。本研究使用氢吗啡酮作为术后镇痛主要用药, 术后肺部并发症总体发生率为 16%, 低于文献^[15]报道 40% 的发生率, 术后肺部并发症 3 组并无显著差异。氢吗啡酮是 μ 和 δ 受体激动剂, 较少引起呼吸抑制等并发症^[16], 且其血浆蛋白结合率低, 血药浓度上升快, 释放速度稳定^[17]。因而氢吗啡酮起效速度快, 对患者术后早期镇痛效果好。这可能是 3 组肺部并发症发生率较低及组间无显著性差异的原因, 其具体原因尚需进一步研究。

本研究提示氟比洛芬酯在术后早期疼痛 NRS 评分、CRP、肺感染发生例数及平均住院时间方面均显示出优于帕瑞昔布钠的趋势。可能的原因有: ①近来研究发现, 选择性抑制 COX-1 可以安全、有效地治疗炎症, 而且同时抑制 COX-1 和 5-脂氧合酶效果更好^[18], 而氟比洛芬酯对 COX-1 具有一定的抑制作用; ②COX-2 将花生四烯酸在炎症急性上升期转化成前列腺素 E2 发挥促炎作用, 而在炎症下降期转化成前列腺素

D2 而发挥抗炎作用^[19]。因此, 单纯抑制 COX-2 表达以减少炎症反应或许并不是最好的选择。氟比洛芬酯非选择性抑制 COX-1 及 COX-2, 且起效速度快但作用时间短于帕瑞昔布钠^[20], 提示氟比洛芬酯炎症抑制效果更好且可能不抑制炎症反应后期 COX-2 的抗炎作用; ③氟比洛芬酯能够靶向分布于创伤及炎症部位^[21]; ④氟比洛芬酯可穿透血脑屏障, 通过作用于中枢神经系统发挥镇痛作用^[22], 亦可通过增加血浆 β -内啡肽增强阿片类药物的镇痛作用^[23]。但两者比较并未显示出显著差异, 可能受制于本研究样本量相对较小以及主要以镇痛效果、CRP 和住院时间为结局的原因。进一步研究需增加样本量及观察指标, 以探明两者之间的差异。

综上所述, 两种非甾体类抗炎药在胸腔镜手术结束前 30 min 静脉注射可增强氢吗啡酮 PCIA 的镇痛效果, 降低患者术后炎症反应, 不增加其不良反应, 更利于患者及早康复出院, 其中氟比洛芬酯效果或比帕瑞昔布钠更为理想。

参考文献:

- [1] SCHILLING T, KOZIAN A, SENTURK M, *et al.* Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115 (1): 65 - 74. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318214b9de.
- [2] REFAI M, BRUNELLI A, SALATI M, *et al.* The impact of chest tube removal on pain and pulmonary function after pulmonary resection [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41 (4): 820 - 822. DOI: 10.1093/ejcts/ezr126.
- [3] FELDEN L, WALTER C, HARDER S, *et al.* Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107 (3): 319 - 328. DOI: 10.1093/bja/aer232.
- [4] GUPTA A, BAH M. NSAIDs in the treatment of postoperative pain [J]. *Curr Pain Headache Rep* 2016, 20(11): 62. DOI: 10.1007/s11916-016-0591-7.
- [5] BOONSTRA A M, STEWART R E, K KE A J A, *et al.* Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the numeric rating scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain: variability and influence of sex and catastrophizing [J]. *Front Psychol*, 2016, 7: 1466. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01466.
- [6] AGOSTINI P, CIESLIK H, RATHINAM S, *et al.* Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? [J]. *Thorax*, 2010, 65 (9): 815 - 818. DOI: 10.1136/thx.2009.123083.
- [7] M HLING B, OREND K H, SUNDER-PLASSMANN L. Fast

- track in thoracic surgery [J]. *Chirurg* 2009 ,80(8) : 706 – 710. DOI: 10. 1007/s00104-009-4678-z.
- [8] WU C Y , Chi P L , Hsieh H L , *et al.* TLR4-dependent induction of vascular adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: Roles of cytosolic phospholipase A(2) α /cyclooxygenase-2 [J]. *J Cell Physiol* 2010 ,223(2) : 480 – 491. DOI: 10. 1002/jcp. 22059.
- [9] DIRKMANN D , GROEBEN H , FARHAN H , *et al.* Effects of parecoxib on analgesia benefit and blood loss following open prostatectomy: a multicentre randomized trial [J]. *BMC Anesthesiol* 2015 ,15: 31. DOI: 10. 1186/s12871-015-0015-y.
- [10] WILSON D J , SCHUTTE S M , ABEL S R. Comparing the efficacy of ophthalmic NSAIDs in common indications: a literature review to support cost-effective prescribing [J]. *Ann Pharmacother* 2015 ,49(6) : 727 – 734. DOI: 10. 1177/1060028015574593.
- [11] 宋云 , 闵苏 , 程波 , 等. 帕瑞昔布钠与氟比洛芬酯用于甲状腺术后的镇痛效果及对血流动力学与炎性细胞因子的影响比较 [J]. *现代生物医学进展* 2017 ,17(13) : 2459 – 2462 , 2494. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2017. 13. 015.
- SONG Y , MIN S , CHENG B *et al.* Comparison of the post-operative analgesic effect of parecoxib sodium and flurbiprofen axetil for thyroid operation and their impact on the hemodynamics and inflammatory cytokines [J]. *Prog Mod Biomed* , 2017 ,17(13) : 2459 – 2462 , 2494. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2017. 13. 015.
- [12] 兰岭 , 申乐 , 黄宇光. 术后慢性疼痛相关炎症反应及炎性细胞因子研究进展 [J]. *中国医学科学院学报* 2015 ,37(6) : 741 – 745. DOI: 10. 3881/j. issn. 1000-503X. 2015. 06. 019.
- LAN L , SHEN L , HUANG Y G. Roles of inflammatory reaction and cytokines in chronic postsurgical pain [J]. *Acta Acad Med Sin* , 2015 ,37(6) : 741 – 745. DOI: 10. 3881/j. issn. 1000-503X. 2015. 06. 019.
- [13] FARES K M , MOHAMED S A , HAMZA H M , *et al.* Effect of thoracic epidural analgesia on pro-inflammatory cytokines in patients subjected to protective lung ventilation during Ivor Lewis esophagectomy [J]. *Pain Physician* 2014 ,17(4) : 305 – 315.
- [14] 李清 , 王宇 , 罗向红 , 等. 帕瑞昔布钠超前镇痛对老年开胸手术患者围术期炎性细胞因子的影响 [J]. *湖北医药学院学报* 2014(2) : 141 – 145. DOI: 10. 13819/j. issn. 1006-9674. 2014. 02. 011.
- LI Q , WANG Y , LUO X H , *et al.* Effects of parecoxib preemptive analgesia on inflammatory factors in old patients undergoing thoracotomy [J]. *J Hubei Univ Med* , 2014(2) : 141 – 145. DOI: 10. 13819/j. issn. 1006-9674. 2014. 02. 011.
- [15] 吉春宇 , 方文涛. 盐酸氨溴索在胸外科围手术期的肺功能保护作用 [J]. *中华胸心血管外科杂志* 2013 ,29(12) : 767 – 768. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001 4497. 2013. 12. 020.
- JI C Y , FANG W T. Protective effect of ambroxol hydrochloride on lung in perioperative period of thoracic surgery [J]. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg* 2013 ,29(12) : 767 – 768. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001 4497. 2013. 12. 020.
- [16] FELDEN L , WALTER C , HARDER S , *et al.* Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis [J]. *Br J Anaesth* 2011 ,107(3) : 319 – 328. DOI: 10. 1093/bja/aer232.
- [17] SAARI T I , IHMSSEN H , MELL J , *et al.* Influence of intensive care treatment on the protein binding of sufentanil and hydromorphone during pain therapy in postoperative cardiac surgery patients [J]. *Br J Anaesth* , 2014 ,113(4) : 677 – 687. DOI: 10. 1093/bja/aeu160.
- [18] CHAGAS-PAULA D A , OLIVEIRA T B , FALEIRO D P , *et al.* Outstanding anti-inflammatory potential of selected asteraceae species through the potent dual inhibition of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase [J]. *Planta Med* , 2015 ,81(14) : 1296 – 1307. DOI: 10. 1055/s-0035-4546206.
- [19] WU D , ZHENG S , LI W , *et al.* Novel biphasic role of resolvin D1 on expression of cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-stimulated lung fibroblasts is partly through PI3K/AKT and ERK2 pathways [J]. *Mediators Inflamm* , 2013 , 2013: 964012. DOI: 10. 1155/2013/964012.
- [20] MEI C , LI B , YIN Q , *et al.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the quantification of flurbiprofen in human plasma and its application in a study of bioequivalence [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* , 2015 ,993 – 994: 69 – 74. DOI: 10. 1016/j. jchromb. 2015. 04. 037.
- [21] 左岚 , 陈旭 , 郭伟林 , 等. 氟比洛芬酯微乳注射液大鼠组织分布及靶向性研究 [J]. *中国药师* 2015 ,18(6) : 932 – 935.
- ZUO L , CHEN X , GUO W L , *et al.* Study on distribution in rats and targeting property of flurbiprofen axetil microemulsion [J]. *China Pharmacist* 2015 ,18(6) : 932 – 935.
- [22] ZHANG H , GU J , FENG Y , *et al.* Absorption kinetics of flurbiprofen axetil microspheres in cerebrospinal fluid: A pilot study [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017 ,55(11) : 875 – 880. DOI: 10. 5414/CP203092.
- [23] WU T T , WANG Z G , OU W L , *et al.* Intravenous flurbiprofen axetil enhances analgesic effect of opioids in patients with refractory cancer pain by increasing plasma β -endorphin [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* , 2014 ,15(24) : 10855 – 10860. DOI: 10. 7314/APJCP. 2014. 15. 24. 10855.

(收稿: 2018-03-16; 修回: 2018-05-04)

(编辑 汪勤俭)