

·临床研究·

氟比洛芬酯对甲状腺癌手术患者血流动力学、术后疼痛、炎症因子的影响研究

王懿 贾忠 吴龙凤

[摘要] 目的 探讨氟比洛芬酯对甲状腺癌手术患者血流动力学、术后疼痛、炎症因子的影响。方法 将120例甲状腺癌患者随机分为观察组($n=60$)和对照组($n=60$)。观察组于手术结束前30 min静脉注射氟比洛芬酯50 mg,对照组静脉注射同等剂量的0.9%氯化钠注射液。比较两组麻醉诱导前、拔管前、拔管即刻、拔管后2 h的心率(HR)、平均动脉压(MAP)和脉搏血氧饱和度(SpO_2)变化及术前和术后超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平。采用视觉模拟评分(VAS)评分评价两组患者术后2 h、12 h、24 h的疼痛程度。观察两组术后的不良反应发生率。结果 观察组患者拔管前、拔管即刻HR、MAP水平低于对照组(t 分别=2.19、5.64、3.16、6.87, P 均 <0.05)。观察组患者术后2 h、12 h、24 h hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平均低于对照组(t 分别=6.13、7.84、7.16、7.34、9.02、8.35、8.26、9.59、9.06, P 均 <0.05)。观察组术后2 h、12 h、24 h VAS评分明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=21.62、31.89、26.71, P 均 <0.05)。两组均未见严重不良反应事件,差异无统计学意义($\chi^2=0.12, P>0.05$)。结论 氟比洛芬酯能有效降低甲状腺癌术后炎症反应状态,减轻术后血流动力学波动,提高术后镇痛效果,安全性较高。

[关键词] 氟比洛芬酯; 甲状腺癌; 血流动力学; 炎症因子; 疼痛

Effects of flurbiprofen axetil on hemodynamics, postoperative pain, and inflammatory factors in patients undergoing thyroid cancer surgery WANG Yi, JIA Zhong, WU Longfeng. Department of Surgical Oncology, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of flurbiprofen axetil on hemodynamics, postoperative pain and inflammatory factors in patients undergoing thyroid cancer surgery. **Methods** A total of 120 patients with thyroid cancer were randomized into control group ($n=60$) and observation group ($n=60$). In the observation group, flurbiprofen axetil 50 mg (5 ml) was intravenously injected at 30 minutes before the end of the operation, while the control group received the same dose of 0.9% sodium chloride injection intravenously. The levels of HR, MAP and SpO_2 before anesthesia induction, before extubation, immediately after extubation and 2 hours after extubation were compared between the two groups. The levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 before operation and 2h, 12h and 24h after operation were compared. The VAS score was used to evaluate the pain degree at 2h, 12h, 24h after operation in both groups. Adverse reactions of the two groups were observed. **Results** Compared with the control group, the HR and MAP of the observation group were significantly lower than those of the control group at points of before extubation and immediately after extubation ($t=2.19, 5.64, 3.16, 6.87, P<0.05$). The levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 of the observation group were lower than those of the control group at 2 h, 12 h, 24 h after operation ($t=6.13, 7.84, 7.16, 7.34, 9.02, 8.35, 8.26, 9.59, 9.06, P<0.05$). The VAS score of the observation group was significantly lower than that of the control group at 2 h, 12 h, and 24 h after operation ($t=21.62, 31.89, 26.71, P<0.05$). No serious adverse reaction was found in the two groups, and the difference was not statistically significant ($\chi^2=0.12, P>0.05$). **Conclusion** Flurbiprofen axetil can effectively reduce postoperative inflammatory

response, reduce postoperative hemodynamic fluctuations and improve postoperative analgesia.

[Key words] flurbiprofen ester; thyroid cancer; hemodynamics; inflammatory factors; pain

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.06.013

作者单位:310000 浙江杭州,杭州市肿瘤医院肿瘤外科(王懿、吴龙凤);杭州市第一人民医院,南京医科大学附属杭州医院普外科(贾忠)

甲状腺癌的主要治疗方法为手术治疗。甲状腺手术需在全身麻醉的条件下进行,患者在手术结束后会出现咳嗽疼痛,吞咽疼痛和手术切口疼痛等^[1]。多项研究发现,甲状腺术后疼痛会引发一系列并发症,如应激性高血压、心率失常、声音嘶哑^[2]。氟比洛芬酯是以脂质球为载体的非甾体抗炎药(non-steroidal drugs, NSAIDs),选择性地浓聚于血管损伤、炎症等部位,发挥抗炎和镇痛作用,常用于缓解术后疼痛^[3]。本次研究观察了氟比洛芬酯对甲状腺癌手术患者血流动力学、术后疼痛与炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年9月至2017年11月在

表1 两组患者的一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	平均年龄/岁	体重指数/kg/m ²	麻醉时间/min	手术时间/min
观察组	60	24/36	52.17 ± 4.68	24.91 ± 2.53	179.56 ± 15.63	53.45 ± 5.61
对照组	60	25/35	54.27 ± 4.97	25.22 ± 2.47	181.32 ± 16.42	53.61 ± 5.38

1.2 方法 所有患者术前进行禁食8 h,禁饮6 h。入手术室时连接监护仪,监测患者心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和脉搏血氧饱和度(pulse oximetry saturation, SpO₂),依次静脉注射咪达唑仑(由上海罗氏制药有限公司生产)0.05 mg/kg、丙泊酚(由广东嘉博制药有限公司生产)2.0 mg/kg、枸橼酸芬太尼注射液(由宜昌人福药业有限责任公司生产)4 μg/kg、顺阿曲库铵(由江苏恒瑞医药股份有限公司生产)0.15 mg/kg。麻醉诱导结束后均行气管插管,再给予机械通气,待呼气末二氧化碳分压稳定在35~45 mmHg后进行甲状腺癌根治术。两组患者术中麻醉维持:瑞芬太尼(由江苏恩华药业股份有限公司生产)0.25 μg·kg⁻¹·min⁻¹+丙泊酚(由四川国瑞药业有限责任公司生产)4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹持续泵注。观察组于手术结束前30 min静脉注射氟比洛芬酯(由北京泰德制药股份有限公司生产)50 mg。对照组于手术结束前30 min静脉注射同等剂量的0.9%氯化钠注射液。两组均术后静脉自控镇痛,镇痛泵剂量均为芬太尼1.0 mg+昂丹司琼(由哈尔滨三联药业股份有限公司生产)8 mg+0.9%氯化钠注射液至100 ml。

1.3 观察指标 ①检测两组麻醉诱导前和拔管前、拔管即刻、拔管后2 h HR、MPA和SpO₂;②检测两组患者手术前和手术结束后2 h、12 h、24 h的超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和

杭州市肿瘤医院行甲状腺癌根治手术的患者120例,其中男性49例、女性71例;年龄34~70岁,平均年龄(53.27±5.31)岁。所有患者经病理证实为分化型甲状腺癌^[4]。排除标准:①对氟比洛芬酯过敏者;②伴有心、肺、肝、肾功能、甲状腺功能严重不全者;③术前接受过放疗者,颈部具有转移性恶性肿瘤者;④长期服用镇痛类药物或者精神类药物者;⑤有胃肠道出血或胃溃疡史者。所有患者均自愿参与且签订知情同意书,本次研究经本院医学伦理学批准通过。按随机数表法将患者分为观察组和对照组。两组患者在性别、年龄、体重指数、麻醉时间和手术时间比较见表1。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平;③采用视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)评价两组患者术后2 h、12 h、24 h疼痛程度;④观察两组术后的不良反应,主要包括恶心呕吐、头疼、头晕症状等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料组间比较采用独立*t*检验。重复测量资料采用重复测量资料方差分析。设*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血流动力学指标比较见表2

表2 两组患者血流动力学指标比较

组别	HR/次/分	MAP/mmHg	SpO ₂ /%
观察组			
麻醉诱导前	77.34 ± 6.52	82.51 ± 7.95	97.92 ± 0.84
拔管前	79.96 ± 7.56* [#]	85.56 ± 8.61* [#]	98.51 ± 1.03
拔管即刻	81.32 ± 8.01* [#]	87.31 ± 8.74* [#]	98.31 ± 1.02
拔管后2 h	78.24 ± 6.98	84.12 ± 8.21	98.44 ± 0.98
对照组			
麻醉诱导前	77.57 ± 7.01	83.32 ± 8.12	97.56 ± 0.75
拔管前	82.92 ± 8.28 [#]	88.72 ± 8.36 [#]	98.71 ± 1.02
拔管即刻	85.01 ± 8.11 [#]	90.94 ± 8.91 [#]	98.55 ± 0.99
拔管后2 h	78.92 ± 7.39	85.33 ± 8.06	98.49 ± 1.01

注:*,与对照组比较,*P*<0.05;#:与麻醉诱导前比较,*P*<0.05。

由表2可见,两组不同时间点的HR、MAP比较,差异均有统计学意义(F 分别=19.99、21.31、5.84、6.26, P 均 <0.05)。两组拔管前、拔管即刻HR、MAP与麻醉诱导前比较,均有所上升(t 分别=2.03、2.02、2.84、2.49、2.46、4.33、3.40、5.29, P 均 <0.05)。两组拔管后2 h的HR、MAP与麻醉诱导前比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.39、0.18、0.31、0.22, P 均 >0.05)。两组患者麻醉诱导前的HR和MAP比较,差异无统计学意义(t 分别=0.83、0.65, P 均 >0.05)。观察组患者拔管前、拔管即刻HR、MAP水平低于对照组(t 分别=2.19、5.64、3.16、6.87, P 均 <0.05)。两组不同时间点的 SpO_2 比较,差异无统计学意义(F 分别=0.62、0.26, P 均 >0.05)。

2.2 两组患者炎症因子水平比较见表3

表3 两组患者炎症因子水平比较/pg/ml

组别	hs-CRP	TNF- α	IL-6
观察组			
术前	18.33 $\pm$ 1.78	24.73 $\pm$ 2.51	15.84 $\pm$ 1.84
术后2 h	34.72 $\pm$ 3.47*#	52.12 $\pm$ 5.97*#	34.51 $\pm$ 3.45*#
术后12 h	26.17 $\pm$ 2.79*#	43.11 $\pm$ 4.91*#	29.91 $\pm$ 2.69*#
术后24 h	20.44 $\pm$ 2.08*#	29.89 $\pm$ 2.86*#	26.35 $\pm$ 2.57*#
对照组			
术前	18.45 $\pm$ 1.67	25.13 $\pm$ 2.48	16.15 $\pm$ 1.65
术后2 h	40.45 $\pm$ 4.21#	63.21 $\pm$ 6.74#	40.96 $\pm$ 4.89#
术后12 h	34.41 $\pm$ 3.27#	54.17 $\pm$ 5.63#	33.99 $\pm$ 3.99#
术后24 h	32.15 $\pm$ 3.16#	42.98 $\pm$ 4.34#	41.36 $\pm$ 4.48#

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$; #: 与术前比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,两组不同时间点的hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平比较,差异均有统计学意义(F 分别=312.37、423.20、275.65、8.13、21.55、12.66, P 均 <0.05)。两组患者hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平术后在2 h达到高峰,且均高于术前(t 分别=12.23、16.17、6.90、15.31、20.11、9.25, P 均 <0.05)。两组患者hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平在术后12 h、24 h均高于术前(t 分别=10.07、13.26、5.48、13.95、16.78、7.42、6.44、10.25、3.28、10.15、13.27、5.81, P 均 <0.05)。两组患者术前hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平比较,差异无统计学意义(t 分别=0.66、0.78、0.87, P 均 >0.05)。观察组患者术后2 h、12 h、24 h hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平均低于对照组(t 分别=6.13、7.84、7.16、7.34、9.02、8.35、8.26、9.59、9.06, P 均 <0.05)。

2.3 两组患者术后VAS评分比较见表4

表4 两组患者VAS评分比较/分

组别	术后2 h	术后12 h	术后24 h
观察组	3.52 $\pm$ 0.26*	2.96 $\pm$ 0.29*	2.37 $\pm$ 0.26*
对照组	4.51 $\pm$ 0.44	4.38 $\pm$ 0.44	4.31 $\pm$ 0.43

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见,观察组术后2 h、12 h、24 h VAS评分明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=21.62、31.89、26.71, P 均 <0.05)。

2.4 两组患者术后不良反应的比较 观察组术后出现1例头晕、1例头痛、2例恶心呕吐,不良反应发生率为6.67%;对照组出现1例头晕、2例头痛、2例恶心呕吐,不良反应发生率为8.33%。两组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.12$, $P > 0.05$)。两组均未见严重不良反应事件,经对应治疗后均缓解改善。

3 讨论

手术是甲状腺癌首选方案,但手术引发的疼痛会引发呼吸困难。有研究报道,良好的术后镇痛不仅能够减少患者术后疼痛,提高患者满意度,且能维持患者术后血流动力学平稳,促进患者的恢复^[9]。传统的术后镇痛阿片类药物镇痛作用明显,但是不良反应较多。氟比洛芬酯具有靶向性,属于非选择性NSAIDs药物的一种。目前,氟比洛芬酯主要用于各类癌症及手术后的镇痛^[6]。本次研究将氟比洛芬酯运用于甲状腺癌手术中,探讨此药物对患者炎症因子和血流动力学指标的影响。疼痛刺激会促进肾上腺髓质、肾上腺皮质及下丘脑释放相关激素,从而引起血管收缩,心率加快,导致血压升高,心肌耗氧量增加及外周阻力增加。本次研究结果显示与麻醉诱导前比较,两组患者拔管前、拔管即刻HR、MAP均有所上升, SpO_2 无明显变化(P 均 <0.05);氟比洛芬酯组拔管前、拔管即刻HR、MAP水平均低于对照组(P 均 <0.05);两组患者 SpO_2 不同时间点比较差异无统计学意义。结果表明氟比洛芬酯能减小疼痛刺激,维持患者围术期血流动力学的稳定。hs-CRP作为一种炎性因子,机体损伤时会大量生成^[7,8]。IL-6是一类促炎因子,其水平升高代表机体内存在炎症反应,是反应创伤应激的重要指标^[9]。TNF- α 是单核细胞和巨噬细胞分泌的一类蛋白质,具有介导炎症反应的作用^[10]。本次研究结果显示,氟比洛芬酯组患者术后2 h、12 h、24 h hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。结果提示氟比洛芬酯能缓解患者的炎症刺激,抑制炎症反应。另外,

(下转第658页)

参考文献

- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1): 263-306.
- 周莹江, 智霞, 张霞, 等. 无创正压通气治疗依从性的影响因素及护理进展[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(1): 22-24.
- Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(8): 893-913.
- 潘萍, 王云超, 沈晓圆, 等. 早期浅镇静对ICU机械通气重症成人患者预后的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2018, 16(2): 145-148.
- 章向成, 臧奎, 郭世光, 等. 布托啡诺联合咪达唑仑对危重病机械通气患者镇静镇痛效果的分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(2): 157-159.
- Zheng J, Zhang Y, Gu Y, et al. The effect of dezocine pretreatment on dexamethasone-induced perineal irritation[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2018, 56(2): 90-91.
- 王国文. 地佐辛联合右美托咪啶在56例机械通气患者中的应用效果[J]. 上海医药, 2017, 38(15): 32-33, 37.
- 兰英, 陈倡林, 唐进, 等. 右美托咪啶联合布托啡诺用于无创正压通气患者的镇静镇痛效果[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(5): 707-709.
- Olszewski PK, Klockars OA, Klockars A, et al. Central oxytocin receptor stimulation attenuates the orexigenic effects of butorphanol tartrate[J]. Neuroreport, 2016, 27(14): 1012-1017.
- 叶飞, 韩翠翠, 颜洁. 地佐辛和布托啡诺用于妇科手术PCIA临床观察及护理[J]. 医药前沿, 2017, 7(13): 315-316.
- Zeeman M, van den Oever HLA, Arbouw M, et al. Prolonged use of intravenous clonidine for sedation and analgesia in critically ill adult patients[J]. Neth J Crit Care, 2015, 21(3): 6-13.
- 苏俊, 张颖, 胡炜, 等. 布托啡诺联合右美托咪啶对重症加强治疗病房患者镇痛镇静的疗效分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(2): 168-171.
- 李小君. 右美托咪啶复合酒石酸布托啡诺用于机械通气患者镇痛效果评价[J]. 中国实用医药, 2016, 11(8): 10-11.

(收稿日期 2018-05-09)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第654页)

氟比洛芬酯组VAS评分分数均低于对照组($P < 0.05$), 表明氟比洛芬酯具有良好的镇痛效果。其可能的机制为氟比洛芬酯具有靶向聚集于损伤部位和炎症部位的作用, 通过抑制环氧合酶和前列腺素的合成发挥抗炎和镇痛的作用。

综上所述, 甲状腺手术患者于手术结束前30 min应用氟比洛芬酯能维持血流动力学稳定, 减轻炎症反应, 同时具有较强的镇痛作用。

参考文献

- 张秀芳, 李瑞燕. 护理干预对甲状腺腺瘤切除术患者应激反应及术后疼痛的影响[J]. 河北医学, 2015, 21(7): 1207-1210.
- 王龙, 杜健华, 袁应川. 罗哌卡因局部麻醉对甲状腺术后镇痛的临床观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(5): 333-335.
- 贾秀眉, 兰丽琴, 汤礼贵. 氟比洛芬酯对骨科手术超前镇痛及术后镇痛的临床疗效评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(2): 150-152.
- 肖艳, 李秀兰, 邹丽, 等. 彩色多普勒超声在甲状腺癌诊断中的作用评价[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2015, 12(2): 83-85.
- 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症细胞因子的影响比较[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13): 2459-2462, 2494.
- 金平. 不同剂量氟比洛芬酯注射液对分化型甲状腺癌术后镇痛效果和炎症因子水平的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(6): 761-763.
- 杨燕, 张运琼. 右美托咪啶用于老年全髋关节置换术的临床观察及对患者炎症因子的影响[J]. 实用老年医学, 2015, 29(9): 766-768.
- 王林, 王崇全. 血浆肿瘤坏死因子- α 与超敏C反应蛋白在老年急性心肌梗死诊断治疗中的价值分析[J]. 实用老年医学, 2015, 29(7): 587-589.
- 王鹏, 吴惧. 银杏叶注射液对甲状腺癌术后伴甲减患者血清 β_2 -MG、IL-6及甲状腺功能影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(5): 197-199.
- 刘晓燕, 王曼知. 阿奇霉素与红霉素对支原体肺炎患儿血清hs-CRP、TNF- α 、IL-8的影响和疗效比较[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(3): 60-63.

(收稿日期 2018-03-07)

(本文编辑 蔡华波)