

·临床研究·

氟比洛芬酯超前镇痛对老年患者行腹腔镜下胆总管探查术后认知功能及炎症反应的影响

吴美娟

[摘要] 目的 氟比洛芬酯超前镇痛对老年患者行腹腔镜下胆总管探查术(LCBDE)后认知功能及炎症反应的影响。方法 选取68例老年胆总管结石患者,分为观察组和对照组各34例。观察组予以氟比洛芬酯超前镇痛,对照组予以术后常规镇痛。比较两组患者术后视觉模拟评分(VAS)、简易精神状态量表(MMSE)评分和炎症指标的变化。结果 观察组术后2 h、6 h、12 h、24 h、48 h的VAS评分及术后48 h镇痛药物使用例数和平均次数均明显低于对照组(t 分别=14.82、16.61、11.03、14.83、15.49, $\chi^2=4.53$, $t=10.16$, P 均 <0.05)。两组患者术后7 d MMSE评分的差异无统计学意义($t=1.38$, $P>0.05$),但是观察组术后1 d和3 d的MMSE评分明显高于对照组,且术后7 d内认知功能障碍(POCD)发生率也低于对照组(t 分别=2.64、2.01, $\chi^2=5.31$, P 均 <0.05)。观察组术后6 h、12 h、24 h、48 h的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=8.10、9.24、6.18、5.27、8.59、7.88、6.43、10.28, P 均 <0.05)。结论 氟比洛芬酯可以减轻老年患者LCBDE术后疼痛和炎症反应,降低POCD的发生率。

[关键词] 氟比洛芬酯; 超前镇痛; 腹腔镜下胆总管探查术; 术后认知功能障碍

Effect of preemptive analgesia with flurbiprofenaxetil on cognitive function and inflammatory response in elderly patients after laparoscopic common bile duct exploration WU Meijuan. Department of Anesthesiology, Chunan Second People's Hospital, Hangzhou 311719, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effect of preemptive analgesia with flurbiprofenaxetil on cognitive function and inflammatory response in elderly patients after laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE). **Methods** Totally 68 elderly patients with choledocholithiasis were divided into observation group (34 cases) treated with flurbiprofenaxetil preemptive analgesia and control group (34 cases) treated with postoperative conventional analgesia. The scores of visual analogue scale (VAS), mini-mental state examination (MMSE) and inflammatory parameters were compared between the two groups. **Results** The VAS score at 2h, 6h, 12h, 24h and 48h after operation, and the total number of cases and the average number of analgesic drugs used within 48 h after operation in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t=14.82, 16.61, 11.03, 14.83, 15.49, \chi^2=4.53, t=10.16, P<0.05$). There was no significant difference in the MMSE score between the two groups on 7th day after operation ($t=1.38, P>0.05$), but the MMSE scores of the observation group were significantly higher than those in the control group on 1st and 3rd days after operation, and the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) within 7 days after operation was also lower than that in the control group ($t=2.64, 2.01, \chi^2=5.31, P<0.05$). The levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in the observation group were significantly lower than those in the control group at 6h, 12h, 24h and 48h after operation ($t=8.10, 9.24, 6.18, 5.27, 8.59, 7.88, 6.43, 10.28, P<0.05$). **Conclusion** Flurbiprofenaxetil can reduce pain and inflammatory reaction in elderly patients after LCBDE, and decrease the incidence of POCD.

[Key words] flurbiprofenaxetil; preemptive analgesia; laparoscopic common bile duct exploration; postoperative cognitive dysfunction

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.04.011

作者单位:311719 浙江杭州,淳安县第二人民医院麻醉科

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者术后常见的并发症之

一,常表现为焦虑和人格、认知、行为的改变以及记忆缺损^[1]。POCD的发生除了与年龄相关,还和手术创伤、麻醉、术后镇痛、炎性反应等相关^[2,3]。一旦POCD发生,会导致患者术后依从性下降,延长住院时间,增加住院费用,甚至演变成永久性认知障碍。随着加速康复外科的发展,超前镇痛在临床上应用广泛,不仅可以减轻术后疼痛,还可以降低疼痛应激和炎性反应,促进术后早日恢复^[4,5]。本次研究旨在探讨氟比洛芬酯超前镇痛对老年患者行腹腔镜下胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)术后认知功能及炎性反应的影响。

1 资料与方法

表1 两组患者一般资料的比较

组别	n	年龄/岁	性别(男/女)	合并胆囊结石/例	ASA分级/例		手术类型/例	
					I	II	T管引流术	一期缝合术
观察组	34	69.53 ± 3.92	16/18	19	13	21	20	14
对照组	34	69.41 ± 4.24	14/20	21	14	20	18	16

1.2 方法 所有患者术前常规禁食水,入室后建立静脉通道及心电监护,均采用气管插管全麻。观察组在麻醉诱导前5 min静脉注射氟比洛芬酯100 mg,对照组同一时间点静脉注射10 ml 0.9%氯化钠注射液。麻醉诱导:咪唑达仑0.1 mg/kg、舒芬太尼0.3~0.6 μg/kg、丙泊酚1.5 mg/kg、顺苯磺酸阿曲库铵0.15 mg/kg。术中麻醉以舒芬太尼2 μg·kg⁻¹·h⁻¹、丙泊酚5 mg·kg⁻¹·h⁻¹,间断静推维库溴铵4 mg/h维持。通气方式为机械通气,呼吸机设置参照潮气量8~10 ml/kg、呼吸频率14~18次/分、呼吸比2:1。

1.3 观察指标 ①术后疼痛评估:采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)进行评估,0分为无痛,10分表示剧痛。记录两组患者术后2 h、6 h、12 h、24 h和48 h的VAS评分以及术后48 h内镇痛药物的使用例数和使用次数。②术后评估:采用MMSE量表进行评估,包含定向力、记忆力、注意力和计算

1.1 一般资料 选取2017年7月至2018年7月淳安县第二人民医院收治的68例老年胆总管结石患者。纳入标准:年龄≥65岁;手术方式为LCBDE;术前简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分≥26分;ASA分级I~II级;病历资料完整;患者自愿加入本次研究,并知情同意。排除:合并有严重内科基础疾病者;行急诊手术者;术前48 h使用过非甾体类消炎药者;长期服用镇痛药物者;有精神疾病、药物成瘾、吸毒等依从性差者。随机分为观察组和对照组各34例。两组患者的一般资料见表1,两组比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。

力、回忆能力以及语言能力5个维度,共30分^[6]。分值在27~30分属于正常范围内,分值<27分,可以认定为认知功能障碍。记录患者术前和术后1 d、3 d、7 d的MMSE评分以及术后7 d内POCD发生率。③炎性反应指标:检测术前及术后6 h、12 h、24 h、48 h血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。重复测量资料采用重复测量方差分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后VAS评分及术后48 h镇痛情况的比较见表2

表2 两组患者术后VAS评分及术后48 h镇痛药物使用情况比较

组别	术后VAS评分/分					术后48 h镇痛药物使用	
	2 h	6 h	12 h	24 h	48 h	例数	平均次数
观察组	2.52 ± 0.14*	2.41 ± 0.11*	2.32 ± 0.16*	2.18 ± 0.13*	1.87 ± 0.08*	6*	0.24 ± 0.09*
对照组	3.12 ± 0.19	2.94 ± 0.15	2.71 ± 0.13	2.63 ± 0.12	2.19 ± 0.09	14	0.53 ± 0.14

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,两组患者不同时间点的VAS评分比较,差异有统计学意义,随时间呈下降趋势(F 分

别=19.29、21.23, P 均<0.05)。观察组术后2 h、6 h、12 h、24 h和48 h的VAS评分均明显低于对照组,

差异均有统计学意义(t 分别=14.82、16.61、11.03、14.83、15.49, P 均 <0.05)。观察组术后 48 h 内镇痛药物使用例数和平均次数均明显低于对照组, 差异

有统计学意义($\chi^2=4.53, t=10.16, P$ 均 <0.05)。

2.2 两组患者 MMSE 评分及术后认知功能的评估见表 3

表 3 两组患者 MMSE 评分及术后 7d 内 POCD 发生率比较

组别	MMSE 评分/分				术后 7 d 内 POCD 发生/例(%)
	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d	
观察组	28.52 ± 1.42	27.83 ± 1.62*	28.16 ± 1.59*	28.63 ± 1.39	2(5.88)*
对照组	28.73 ± 1.23	26.82 ± 1.53 [#]	27.35 ± 1.72 [#]	28.12 ± 1.64	9(26.47)

注:*, 与对照组比较, $P<0.05$; [#]: 与同组术前比较, $P<0.05$ 。

由表 3 可见, 两组患者不同时间点的 MMSE 评分比较, 差异有统计学意义(F 分别=8.54、7.46, P 均 <0.05)。对照组术后 MMSE 评分随时间呈先下降后上升的趋势, 术后 1 d 和 3 d MMSE 评分明显低于术前(t 分别=5.67、3.81, P 均 <0.05)。观察组术后 1 d 和 3 d 的 MMSE 评分较术前无明显变化(t 分别=1.87、0.98, P

均 >0.05)。两组术前和术后 7 d MMSE 评分比较, 差异无统计学意义(t 分别=0.65、1.38, P 均 >0.05), 但是观察组术后 1 d 和 3 d 的 MMSE 评分明显高于对照组, 且术后 7 d 内 POCD 发生率也低于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=2.64、2.01, $\chi^2=5.31, P$ 均 <0.05)。

2.3 两组患者术后炎症指标的比较见表 4

表 4 两组患者术后炎症指标的比较

组别		术前	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
观察组	TNF- α	21.92 ± 2.61	32.12 ± 3.42* [#]	34.24 ± 4.12* [#]	36.21 ± 4.27* [#]	33.64 ± 1.93* [#]
	IL-6	59.34 ± 10.62	125.63 ± 19.83* [#]	136.21 ± 22.52* [#]	142.52 ± 23.73* [#]	129.42 ± 16.21* [#]
对照组	TNF- α	22.51 ± 2.44	38.64 ± 3.21 [#]	40.23 ± 3.64 [#]	43.12 ± 4.14 [#]	39.25 ± 2.83 [#]
	IL-6	58.41 ± 11.57	183.22 ± 22.64 [#]	210.63 ± 26.42 [#]	242.72 ± 28.69 [#]	194.24 ± 19.63 [#]

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

由表 4 可见, 两组患者不同时间点的 TNF- α 和 IL-6 水平比较, 差异有统计学意义(F 分别=16.42、11.72、9.15、7.84, P 均 <0.05)。两组患者术后 6 h、12 h、24 h、48 h TNF- α 和 IL-6 水平呈先升高后下降趋势, 较同组术前比较, 差异均有统计学意义(t 分别=8.23、7.19、6.43、5.18、7.88、6.29、5.17、4.88、7.25、8.11、7.27、9.14、8.89、6.97、8.29、9.25, P 均 <0.05)。两组患者术前血清 TNF- α 和 IL-6 水平比较, 差异无统计学意义(t 分别=0.96、0.35, P 均 >0.05), 但观察组术后 6 h、12 h、24 h、48 h 各时间点的血清 TNF- α 和 IL-6 水平均明显低于对照组(t 分别=8.10、9.24、6.18、5.27、8.59、7.88、6.43、10.28, P 均 <0.05)。

3 讨论

氟比洛芬酯是一种新的非甾体解热镇痛药, 它以脂微球为载体, 可控制药物缓慢释放, 同时亲脂性强, 易跨越细胞膜, 可在手术切口、肿瘤等病变部位靶向聚集^[7]。与传统的非甾体类药物比较, 氟比洛芬酯具有起效快、持续时间长、副作用小等优势。研究表明, 氟比洛芬酯超前镇痛可有效减轻术后疼

痛, 并可减少术后阿片类镇痛药物的使用^[8,9]。本次研究结果也证实氟比洛芬酯 100 mg 超前镇痛可降低老年 LCBDE 术后 48 h 内各时间点的 VAS 评分和镇痛药物的使用次数(P 均 <0.05)。氟比洛芬酯通过选择性聚集于手术切口部位, 被巨噬细胞、中性粒细胞等摄取, 抑制前列腺素的合成, 从而减少感觉伤害的传入, 减弱外周和中枢疼痛的敏感化, 最终达到超前镇痛的目的^[10]。

既往认为术后镇痛与 POCD 的发生无关, 但现代医学认为术后镇痛可以降低 POCD 的发生率, 且与镇痛的方式和效果呈正相关^[11]。过度的疼痛刺激会加重手术相关的应激和炎症反应, 产生过量的炎症因子, 干扰中枢神经系统的正常生理活动, 引起一些病态反应的发生。例如, 炎症因子可以引起血小板聚集, 促使大脑微栓子的形成^[12], 增加 POCD 的发生风险。本次研究通过使用氟比洛芬酯超前镇痛, 减轻术后疼痛的同时, 也改善了老年患者术后的认知功能评分, 降低了 POCD 的发生率(P 均 <0.05)。究其原因, 可能与氟比洛芬酯超前镇痛减轻

了术后炎症反应,减少了炎症因子的释放有关。本次研究中观察组术后 48 h 内各时点血清 IL-6 和 TNF- α 水平均明显低于对照组(P 均 <0.05),亦佐证了上述推断。IL-6 是细胞因子中的重要组成成员,在急性炎症反应中处于中心地位,它血清水平的高低与炎症反应程度和患者的预后均呈正相关^[13]。TNF- α 是炎症反应中出现最早、最重要的炎性因子,促进炎性细胞的活化,调节其他炎症因子的释放^[14]。研究显示,TNF- α 可能参与了大脑的学习和记忆过程,高表达的 TNF- α 可促使认知功能障碍的出现,通过抗 TNF- α 治疗可以改善 POCD 患者的认知功能^[15]。此外,阿片类镇痛药物的使用也与 POCD 相关,氟比洛芬酯超前镇痛可减少术中及术后阿片类药物的使用,从而进一步降低 POCD 的发生。

综上所述,氟比洛芬酯可以减轻老年患者 LCBDE 术后疼痛和炎症反应,降低 POCD 的发生率,促进患者早日恢复。

参考文献

- 1 董涛. 术后认知功能障碍发病机制的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(15):113-117.
- 2 于璐, 马鸿雁, 石景辉. 术后认知功能障碍的影响因素[J]. 医学综述, 2018, 24(9):1781-1784, 1789.
- 3 张婧, 陈岩, 容俊芳. 术后认知功能障碍影响因素的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(2):113-116.
- 4 张倩, 尤浩军. “超前镇痛”研究进展及麻醉中应用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(4):241-244.
- 5 王松平, 英卫东, 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.
- 6 周小炫. 中文版简易智能精神状态检查量表在脑卒中患者中的信效度初步研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- 7 王迎虎. 氟比洛芬酯的药理及临床应用进展[J]. 天津药学, 2018, 30(2): 58-71.
- 8 姚志文, 赵振龙, 古妙宁. 氟比洛芬酯用于腹腔镜胆囊切除术超前镇痛的 Meta 分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18(12):729-734.
- 9 陈燕勤, 邱灿金. 氟比洛芬酯超前镇痛在胸腰椎后路融合术术后镇痛中的应用[J]. 浙江实用医学, 2018, 23(1):29-31.
- 10 熊世义, 刘敬臣. 氟比洛芬酯注射液超前镇痛的临床应用[J]. 医学综述, 2010, 16(3):444-446.
- 11 颜萍, 王德明. 老年人术后认知功能障碍危险因素的研究与防治进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(5): 917-919.
- 12 吴亦影, 卞雷斯, 宁敏, 等. 炎症反应在脑动脉微栓子导致的大脑神经元损伤机制中的作用[J]. 中国临床神经科学, 2011, 19(1):16-22.
- 13 李英, 计超, 潘在兴. 脓毒症患者血清 PCT、hs-CRP 及 IL-6 表达水平及其临床意义[J]. 海南医学, 2018, 29(2):212-214.
- 14 蔡栋臣, 柳旦, 徐卫红. 降钙素原和肿瘤坏死因子对评估急性胰腺炎的病情严重程度和预后预测的临床价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(11):1390-1391, 1394.
- 15 Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations—relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2012, 56(5):595-600.

(收稿日期 2018-12-30)

(本文编辑 蔡华波)