

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.046

◇药物与临床◇

依达拉奉联合帕瑞昔布钠对腔镜辅助下胃癌根治术麻醉苏醒期躁动的影响

赵玉, 吕德珍, 滕成玲

作者单位: 中国人民解放军南京军区南京总医院麻醉科, 江苏 南京 210002

通信作者: 滕成玲, 女, 主任医师, 研究方向为麻醉, E-mail: tengchengling@163.com

摘要:目的 探讨帕瑞昔布钠单用或联合依达拉奉对于行腔镜手术的胃癌病人麻醉苏醒期躁动发生率的影响,并探讨可能的作用机制。方法 选取自2014年1月至2017年1月在中国人民解放军东部战区京总医院麻醉科行择期腔镜辅助下胃癌根治术的病人的资料。入组病人根据给药方案采用随机数字表法分为:A组(依达拉奉+帕瑞昔布钠组),B组(帕瑞昔布钠组)和C组(生理盐水对照组)。比较三组病人的基线资料,拔管时镇静、躁动情况、疼痛、镇静评分、平均动脉压(MAP)、心率(HR)水平,拔管时炎症及氧化损伤指标等。结果 共纳入125例病人,其中A组45例,B组39例,C组41例。A、B、C三组病人的镇静(轻度34比21比18例,深度10比5比2例)、躁动情况(中度4比5比13例,重度1比5比10例)、MAP[(91.3±8.8)比(101.2±9.7)比(117.5±12.2) mmHg]、HR[(81.4±7.8)比(89.1±8.9)比(100.4±10.3)次/分]及氧化损伤指标组间差异有统计学意义,且A组病人镇静最佳、躁动最轻,MAP、HR、丙二醛(MDA)最低,还原型谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)最高,而C组病人正好相反($P<0.05$)。结论 帕瑞昔布钠联合依达拉奉可有效抑制术后苏醒期躁动的发生,可能机制与镇痛、炎症及氧化应激反应的抑制有关。

关键词:躁动; 胃癌; 依达拉奉; 帕瑞昔布钠

The effect of parecoxib sodium combined with edaravone on the incidence of restlessness during anesthesia emergence in gastric cancer patients with laparoscopic operation

ZHAO Yu, LYU Dezhen, TEN Chengling

Author Affiliations: Department of Anesthesiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

Abstract: **Objective** To discuss the effect of Parecoxib sodium combined with edaravone on the incidence of restlessness during anesthesia emergence in gastric cancer patients with laparoscopic operation and investigate possible involved mechanisms. **Methods** Clinical data of patients who underwent laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer in our hospital from 2014 to 2017 was collected. Patients were divided into three groups according to the treatment, group A (Parecoxib sodium combined with edaravone), group B (Parecoxib sodium) and group C (normal saline as control). The baseline information, calm and restlessness status, pain and sedation scores, MAP[(91.3±8.8) vs. (101.2±9.7) vs. (117.5±12.2) mmHg], HR levels[(81.4±7.8) vs. (89.21±8.9) vs. (100.4±10.3)], inflammation and oxidative damage indexes while drawing tube among three groups were compared. **Results** A total of 125 patients were retrospectively analyzed, including 45 in group A, 39 in group B and 41 in group C. The calm and restlessness status, MAP, HR levels, inflammation and oxidative damage indexes while drawing tube were with significant difference among three groups. The levels of MAP, HR, MDA and the restlessness status in group A were the lowest, while the levels of GSH and SOD were the highest, which were exactly the opposite in group C. **Conclusion** The treatment of Parecoxib sodium combined with Edaravone could significantly reduce the incidence of restlessness in gastric cancer patients with laparoscopic operation. The involved mechanisms were probably associated with analgesia, the suppression of inflammatory and oxidative stress response.

Key words: Restlessness; Gastric cancer; Parecoxib sodium; Edaravone

苏醒期发生躁动是全麻病人在术后麻醉恢复过程中较为常见的一种不良反应^[1],其不仅增加了护理、病情监测难度,延迟了术后复苏时间,还可以增加机体氧耗,导致术后切口出血、心律失常、管道

脱出等各种不良事件,严重影响了病人的术后恢复^[2]。目前对于躁动的发生机制还未有定论,研究表明可能与疼痛、术前脑功能障碍、麻醉药物、缺氧、代谢紊乱等因素有关^[3]。本研究即旨在探讨环氧化

酶-2(COX-2)抑制剂帕瑞昔布钠联合依达拉奉对于行腔镜手术的胃癌病人苏醒期躁动发生率的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性研究,选取自2014年1月至2017年1月在中国人民解放军东部战区总医院麻醉科行择期腔镜辅助下胃癌根治术病人的资料。纳入标准:(1)年龄18~60周岁的成年病人;(2)重要脏器功能良好,拟择期行腔镜辅助下胃癌根治术者;(3)麻醉ASA分级Ⅰ、Ⅱ级者。排除标准:(1)伴心、脑血管疾病病人,伴肝肾功能异常者;(2)伴精神障碍、认知功能障碍者;(3)伴血栓、凝血功能异常等血液系统疾病者;(4)对NSAIDs药物过敏者。入组病人均对本研究具体内容知情并签署知情同意书。本研究得到了中国人民解放军东部战区总医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法 入组病人根据给药方案采用随机数字表法分为:A组(依达拉奉+帕瑞昔布钠组),B组(帕瑞昔布钠组)和C组(生理盐水对照组)。所有病人入手术室后,予常规心电、血压、脉氧等监测,建立静脉通道。B组病人麻醉诱导前予40 mg帕瑞昔布钠(辉瑞制药有限公司,生产批号1407016)缓慢静脉滴注,C组病人予等量生理盐水作为对照,A组病人予帕瑞昔布钠基础上再添加30 mg依达拉奉(国药集团国瑞药业有限公司,生产批号1406153),均缓慢静脉滴注。三组病人的麻醉诱导、维持方案均一致,麻醉诱导依次静脉注射0.06 mg/kg咪达唑仑、1 mg/kg丙泊酚、3 μg/kg芬太尼、0.15 mg/kg顺式阿曲库铵。随后气管插管,接麻醉机辅助呼吸,设置参数如下:呼吸末二氧化碳分压35~40 mmHg、吸呼比1:2、潮气量8 mL/kg。术中麻醉维持方案为:丙泊酚4~6 mg/kg,顺式阿曲库铵0.1~0.15 mg/kg/h、瑞芬太尼0.15~0.2 μg/kg/min。术毕前30 min停顺式阿曲库铵,术毕时即停瑞芬太尼、丙泊酚。术毕病人均至PACU监护,适时拔除气管导管。

1.3 观察指标 入组病人一般资料主要包括性别、年龄、手术时间、术中出血量、呼吸恢复时间、苏

醒时间、拔管时间等相关指标。

苏醒期躁动评估:由同一位有经验的麻醉医师进行镇静及躁动评分,镇静采用Comfort评分^[4],内容包括警惕程度、平和/易怒、对呼吸机反应、生理活动、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、肌张力、面部表情等,根据总分分为深度、轻度镇静及镇静不足。躁动评估则采用RSS分级制度^[5]:安静合作为0级;轻度烦躁或烦躁,尝试坐起,可遵嘱安静躺下为1级;无法安静,不遵嘱,需物理制动为2级;试图自行拔管、下床、抵抗医护人员等为3级。

检测指标:评估及记录三组病人拔管时VAS疼痛、Ramsay镇静评分、MAP、HR等指标。并取术前病人外周静脉血,检测炎症指标[包括白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C-反应蛋白(CRP)]、氧化损伤指标包括还原型谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD),所用的检测方法均为酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)。

1.4 统计学方法 数据处理应用SPSS 19.0软件,数据表示采用 $\bar{x} \pm s$,采用统计学方法为 χ^2 检验和单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线及手术资料比较 本研究共纳入125例病人,其中A组45例,B组39例,C组41例。表1为三组病人的基线及手术相关资料,可见三组病人的性别构成、年龄分布、体质量指数(BMI)、ASA分级、手术时间、术中出血量、呼吸恢复时间、苏醒时间、拔管时间组间比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 三组镇静、躁动情况比较 三组镇静、躁动情况组间比较差异有统计学意义,且A组镇静情况显著优于B、C两组,躁动分级则A组显著低于B、C两组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 三组VAS、Ramsay评分、MAP、HR等指标比较 三组VAS、Ramsay评分、MAP及HR水平组间比较均差异有统计学意义,A组VAS、Ramsay评分显著低于C组($P < 0.05$),而MAP及HR水平则A组显著低于B、C两组($P < 0.05$)。

表1 三组胃癌根治术病人基线及手术资料比较

组别	例数	男/ 例	女/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ASA 分级/例		手术时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	术中出血/ (mL, $\bar{x} \pm s$)	呼吸恢复 时间/(min, $\bar{x} \pm s$)	苏醒时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	拔管时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)
						Ⅰ级	Ⅱ级					
A组	45	27	18	49.1 ± 10.2	22.3 ± 3.1	19	26	167.5 ± 35.3	122.3 ± 51.3	7.0 ± 2.4	20.1 ± 10.2	28.6 ± 9.9
B组	39	19	20	50.3 ± 9.3	22.2 ± 2.9	17	22	164.4 ± 38.2	117.3 ± 49.7	6.6 ± 2.7	19.3 ± 9.8	29.3 ± 11.2
C组	41	27	14	51.0 ± 9.3	21.9 ± 3.4	14	27	159.2 ± 41.3	120.8 ± 45.6	6.7 ± 2.3	18.3 ± 10.3	26.7 ± 12.2
$F(\chi^2)$ 值		(2.490)		0.430	0.185	(0.887)		0.512	0.113	0.304	0.340	0.595
P 值		0.288		0.652	0.831	0.642		0.601	0.894	0.738	0.712	0.553

表 4 三组病人术前外周静脉血炎性、氧化损伤指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CRP/(mg/L)	TNF- α /(ng/L)	IL-6/(ng/L)	MDA/(mol/L)	GSH/(U/L)	SOD/(U/L)
A 组	45	10.8 $\pm$ 7.3	26.3 $\pm$ 13.1	28.4 $\pm$ 4.1	2.6 $\pm$ 0.6	357.3 $\pm$ 47.2	189.4 $\pm$ 16.1
B 组	39	11.3 $\pm$ 8.1	27.1 $\pm$ 11.5	28.1 $\pm$ 3.8	3.0 $\pm$ 0.8	321.3 $\pm$ 41.7	181.3 $\pm$ 14.2
C 组	41	14.9 $\pm$ 8.8	38.3 $\pm$ 15.1	34.2 $\pm$ 6.7	3.8 $\pm$ 0.9	277.5 $\pm$ 39.2	167.3 $\pm$ 13.3
F 值		3.058	10.51	19.26	26.64	36.98	24.82
P 值		0.044	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 三组胃癌根治术病人麻醉苏醒期
镇静、躁动情况比较/例

组别	例数	镇静情况			躁动分级		
		镇静不足	轻度镇静	深度镇静	无/轻度	中度	重度
A 组	45	1	34	10	40	4	1
B 组	39	13	21	5	29	5	5
C 组	41	21	18	2	18	13	10
χ^2 值		37.604			21.744		
P 值		<0.01			<0.01		

表 3 三组病人拔管时 VAS、Ramsay 评分、
MAP、HR 比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	VAS 评分/分	Ramsay 评分/分	MAP/ mmHg	HR/ (次/分)
A 组	45	1.5 $\pm$ 0.9	3.3 $\pm$ 0.9	91.3 $\pm$ 8.8	81.4 $\pm$ 7.8
B 组	39	1.6 $\pm$ 1.1	2.8 $\pm$ 0.7	101.2 $\pm$ 9.7	89.1 $\pm$ 8.9
C 组	41	3.1 $\pm$ 1.3	1.5 $\pm$ 0.4	117.5 $\pm$ 12.2	100.4 $\pm$ 10.3
F 值		27.27	73.36	70.29	47.88
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 三组炎性、氧化损伤指标比较 三组炎性及氧化应激指标组间比较均差异有统计学意义,A 组 CRP、TNF- α 、IL-6 水平显著低于 C 组($P < 0.05$),MDA 水平 A 组显著低于 B、C 组,而 GSH、SOD 则 A 组高于 B、C 组($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

全麻术后苏醒期的躁动是麻醉的常见并发症,严重影响病人的术后恢复,目前其病因及发病机制还未能完全阐述清楚,考虑与多方面因素有关^[6]。研究指出各种有害刺激(如疼痛、尿管、引流管等)是术后躁动的引发、加重常见病因,而其中疼痛是术后躁动的重要诱发因素^[7]。帕瑞昔布钠,作为一种选择性的 COX-2 抑制剂,能够抑制中枢、外周 COX-2 表达,对中枢前列腺素的合成进行抑制,从而发挥中枢、外周双重镇痛作用^[8]。此外帕瑞昔布钠对病人的血流动力学状态影响较小,且无呼吸抑制作用,故而在临床上常用于术后镇痛^[9]。本研究探讨了帕瑞昔布钠单用或联合依达拉奉对于术后苏醒期躁动的影响,结果发现帕瑞昔布钠可以降低

术后躁动的发生率,而联合依达拉奉效果更佳,表现为三组病人的镇静、躁动情况及 Ramsay 评分组间差异有统计学意义。而术后躁动可致交感兴奋,从而加快 HR、升高血压,而心血管系统并发症发生率增加,这在本研究结果中也有体现:躁动发生率最高的生理盐水对照组(C 组)病人 MAP 及 HR 水平也最高。应用了帕瑞昔布钠的 A、B 两组病人 VAS 疼痛评分、炎性指标显著低于 C 组,提示了帕瑞昔布钠可以抑制术后躁动的发生率的机制与其能够抑制炎症、镇痛作用有关。而此外,联合依达拉奉的 A 组病人的躁动发生率显著低于 B 组病人,证实了依达拉奉对术后躁动的发生率有显著的作用。依达拉奉,作为一种氧自由基清除剂,具有一定的脑保护作用。MDA、GSH、SOD 均是可反映机体氧化应激状态的重要指标,MDA 直接反映氧自由基、氧化应激水平,而 GSH、SOD 则具有清除自由基、维持细胞还原状态、抗氧化作用^[10]。本研究显示 A 组病人的 MDA 水平显著低于 B 组,而 GSH 和 SOD 显著高于 B 组,提示依达拉奉可显著抑制机体的氧化应激反应,我们考虑氧化应激反应很可能是术后躁动的发病机制之一,而氧自由基的清除可有效的抑制术后躁动的发生率^[11]。

综上,本研究结果显示帕瑞昔布钠联合依达拉奉可以有效的抑制术后苏醒期躁动的发生,可能机制与镇痛、炎症及氧化应激反应的抑制有关,在临床中有一定的应用价值。本研究也有着一些缺陷,帕瑞昔布钠及依达拉奉两种药物的半衰期与手术时间长短是否对本研究结果有重要影响还需进一步探讨。

参考文献

[1] SUDO R,TSUKAMOTO K. Migratory Restlessness and the Role of Androgen for Increasing Behavioral Drive in the Spawning Migration of the Japanese eel[J]. Sci Rep,2015,5:17430. DOI:10.1038/srep17430.

[2] HOWELL M. Darwin's Predisposition and the Restlessness that Drives Sleepwalking[J]. Sleep,2015,38(11):1667-1668.

[3] KASPER S,ANGHELESCU I,DIENEL A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and