

不同时机给予帕瑞昔布对七氟醚麻醉患者的影响

程翔 王卡 王召燕 汪艳清 唐群新

摘要 **目的** 探讨在不同时机给予帕瑞昔布对七氟醚麻醉患者的影响。**方法** 选择 ASA I ~ II 级择期行腹腔镜次全子宫切除的手术患者 60 例,随机分为 3 组,每组 20 例。A 组(麻醉后组):麻醉诱导后静脉注射帕瑞昔布 40mg;B 组(术中组):切除子宫后静脉注射帕瑞昔布 40mg;C 组(术后组):术毕静脉注射帕瑞昔布 40mg。麻醉诱导:咪唑安定 0.1mg/kg、芬太尼 4 μ g/kg、顺阿曲库胺 0.15mg/kg、依托咪酯 0.2mg/kg。麻醉维持:七氟醚 1.0 ~ 1.5MAC 持续吸入(O_2 流量:2L/min),泵注顺阿曲库胺 0.1mg/(kg·h),间断追加芬太尼,保证术中满意的镇痛。3 组术后均采用静脉自控镇痛(PCIA),维持术后 VAS 评分 < 3 分,比较 3 组术中、术后 24h 的芬太尼用量、苏醒时间、拔管时间、不良发应及患者满意度。**结果** 3 组术中及术后 24h 芬太尼用量有统计学差异($P < 0.05$),以术后组用量最大,术中组用量其次,麻醉后组用量最小。3 组的苏醒时间、拔管时间有统计学差异($P < 0.05$),以术后组最长,术中组次之,麻醉后组最短。3 组的不良发应发生率有统计学差异($P < 0.05$),术后组的恶心、呕吐及皮肤瘙痒发生率明显高于其他两组。患者满意度以麻醉后组最高。**结论** 麻醉后给予帕瑞昔布可减少七氟醚麻醉时阿片类药物的用量,缩短了苏醒时间及拔管时间。降低了不良反应的发生率,同时增加了患者的满意度。

关键词 帕瑞昔布 阿片类药物 七氟醚 超前镇痛

Impact of Parecoxib Injected at Different Time on Patients under Sevoflurane Anesthesia. Cheng Xiang, Wang Ka, Wang Zhaoyan, Wang Yanqing, Tang Qunxin. Anesthesiology and Pain Medicine Department, Haikou Hospital Affiliated Xiangya Medical School Central South University, Hainan 570208, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of parecoxib on opioids in anesthetized patients at different time. **Methods** Selected 60 patients who had ASA I - II scheduled laparoscopic subtotal hysterectomy operation, randomly divided into 3 groups, 20 patients in each group. Group A (after anesthesia group): parecoxib 40mg was injected after induction of anesthesia; Group B (intraoperative group): parecoxib 40mg was injected after hysterectomy cut; C group (postoperative group): parecoxib 40mg was injected after operation. Anesthesia induction: midazolam 0.1mg/kg, fentanyl 4 μ g/kg, cisatracurium 0.15mg/kg, etomidate 0.2mg/kg. Anesthesia maintenance: sustained inspiration of sevoflurane 1.0 - 1.5 MAC, cisatracurium 0.1mg/(kg·h) was pumped, fentanyl was injected intermittently, which provide satisfactory operative analgesic effect. All the three groups were evaluated by patients controlled intravenous analgesia (PCIA), the VAS score was maintained at < 3 points, these three groups was compared with 24h fentanyl dosage, awake time, extubation time, adverse reaction and patient satisfactory degree. **Results** There was difference in fentanyl 24h dosage in these three groups ($P < 0.05$), group A exhibited the most, while group B took the second place, the minimum dosage happened in group C. There were differences in recover time, extubation time within these three groups, too ($P < 0.05$), group C expressed the maximum time, group B took the second place, the minimum time happened in group A. There were also differences in the rate of adverse effects and patients' satisfactory degree within these three groups ($P < 0.05$). There was higher rate of nausea, vomit and pruritus in the group C. The highest patients' satisfactory degree took place in the group A. **Conclusion** Parecoxib injected after anesthesia may decrease the dosage of opioids under sevoflurane anesthesia patient and shorten the recover time and extubation time. The rate of adverse effect and patients' satisfactory degree are superior in after anesthesia group to the other two groups.

Key words Parecoxib; Opioids; Sevoflurane; Preemptive analgesia

帕瑞昔布钠(parecoxib sodium)作为第 1 个静脉给药的选择性环氧化酶-2(COX-2)抑制剂,是伐地昔布(valdecoxib)的水溶性非活性前体药物,也是新近在国内推出的用于治疗 and 缓解急性中重度手术

后疼痛的新药。选择性的 COX-2 抑制剂目前在临床上广泛应用,但应用的剂量及时机存在较大差异,究竟怎么应用更为合理,本研究旨在通过临床比较研究探索最佳的给药时机^[1-3]。

资料与方法

作者单位:570208 中南大学湘雅医学院附属海口医院麻醉科

通讯作者:唐群新,电子邮箱:drtangqunxin@126.com

1. 一般资料:选择 2011 年 5 ~ 9 月入笔者医院择期行腹腔镜次全子宫切除手术的全身麻醉(以下简称全麻)患者 60

例,ASA I ~ II 级,无药物依赖、吸烟酗酒史、发热、甲状腺疾病、代谢性疾病,肝肾功能正常,随机分为 3 组,A 组为麻醉后组,B 组为术中组,C 组为术后组,每组 20 例。患者年龄 40 ~ 60 岁,体重 45 ~ 60kg,身高 152 ~ 167cm,麻醉时间 2.2 ~ 3.1h,手术时间 1.6 ~ 2.4h,术中补液量 900 ~ 1300ml。

2. 研究方法:患者入室后常规监护心电图、无创血压及脉搏氧饱和度,3 组均选用静脉快诱导气管插管,七氟醚吸入全身麻醉。麻醉诱导:咪唑安定 0.1mg/kg、芬太尼 4μg/kg、顺阿曲库胺 0.15mg/kg、依托咪酯 0.2mg/kg,气管插管后调节潮气量 8 ~ 10ml/kg,控制呼末二氧化碳分压(PETCO₂)于 30 ~ 40mmHg (1mmHg = 0.133kPa),麻醉维持:七氟醚 1.0 ~ 1.5MAC 持续吸入(O₂流量:2L/min),泵注顺阿曲库胺 0.1mg/(kg·h),间断追加芬太尼,保证术中满意的镇痛,包埋阴道残端时停肌松药,冲洗腹腔时将七氟醚减至 1%,皮肤缝合一半时停用七氟醚,将氧流量开至 8L/min 洗肺,不用肌松拮抗药及其他任何醒药,在安静状态下等待患者自然苏醒,拔除气管导管。A 组(麻醉后组):麻醉诱导后静脉注射帕瑞昔布 40mg;B 组(术中组):切除子宫后静脉注射帕瑞昔布 40mg;C 组(术后组):术毕静脉注射帕瑞昔布 40mg。3 组术后均采用静脉自控镇痛(PCA),维持术后 VAS 评分 < 3 分。PCA 配方:阿扎司琼 10mg + 芬太尼 20μg/kg,静脉自控镇痛泵选用珠海生物科技有限公司生产的亚特兰一次性输液泵,输注参数为:背景输注剂量:2ml/h,单次给药剂量 0.5ml,锁定时间 15min。

3. 观察指标:比较术中、术后 24h 的芬太尼用量、苏醒时

间(从停药到呼之睁眼的时间)、拔管时间(从停药到拔除气管导管的时间)、不良反应发生率及患者满意度。不良反应发生率以各个系统计算,如消化系统、呼吸系统等。每个系统又以单个症状单独计算,如恶心、呕吐、呼吸抑制等。满意度评价:在术后 24h 随访患者时听取患者对本次麻醉的整体评价:分为非常满意、满意、基本满意、不满意 4 个级别,把 3 组非常满意和满意的人数之和做组间比较。

4. 统计学方法:计量资料均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料均以百分率表示,采用 SPSS 11.0 行统计分析。计量资料行单因素方差分析,两两比较采用 LSD - *t* 法,计数资料以行 × 列表分析,*P* < 0.05 为有统计学意义。

结 果

3 组患者在年龄、身高、体重、麻醉时间、手术时间、术中补液量均无统计学差异(*P* > 0.05),详见表 1。3 组术中及术后 24h 芬太尼用量有统计学差异(*P* < 0.05),以术后组用量最大,术中组用量其次,麻醉后组用量最小。3 组的苏醒时间、拔管时间有统计学差异(*P* < 0.05),以术后组最长,术中组次之,麻醉后组最短(表 2,图 1,图 2)。3 组的不良反应发生率有统计学差异(*P* < 0.05),术后组的恶心、呕吐、便秘及皮肤瘙痒发生率明显高于其他两组,其中有 1 例患者出现了呼吸抑制,经置入口咽通气道,提高吸入氧浓度等处理后渐好转。患者满意度以麻醉后组最高(表 3、表 4、图 3)。

表 1 各组一般情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	麻醉时间(h)	手术时间(h)	术中补液量(ml)
A 组(<i>n</i> = 20)	48.4 ± 6.83	158.67 ± 5.46	55.97 ± 8.23	2.4 ± 0.32	2.1 ± 0.28	935.5 ± 50.8
B 组(<i>n</i> = 20)	44.7 ± 5.12	154.96 ± 4.09	53.34 ± 7.48	2.2 ± 0.43	2.1 ± 0.52	1086.3 ± 65.3
C 组(<i>n</i> = 20)	49.4 ± 5.49	159.73 ± 6.48	58.09 ± 6.451	2.5 ± 0.46	2.3 ± 0.32	1058.7 ± 83.4

表 2 各组芬太尼用量、苏醒及拔管时间的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	术中总量(mg)	术后 24h 总量(mg)	苏醒时间(min)	拔管时间(min)
A 组(<i>n</i> = 20)	0.12 ± 0.03 ^{##}	0.65 ± 0.05 ^{##}	10.34 ± 2.09 ^{##}	12.62 ± 3.13 ^{##}
B 组(<i>n</i> = 20)	0.23 ± 0.05 [#]	0.95 ± 0.08 [#]	14.45 ± 3.57 [#]	17.55 ± 4.6 ^{#0}
C 组(<i>n</i> = 20)	0.30 ± 0.04	1.13 ± 0.10	19.23 ± 3.98	22.11 ± 5.49

与 C 组比较,[#]*P* < 0.05,^{##}*P* < 0.01

表 3 3 组患者不良反应发生率及患者满意度的比较

组别	胃肠道(%)			呼吸道(%)		皮肤瘙痒	患者满意度
	恶心	呕吐	便秘	呼吸抑制	咳嗽	(%)	[<i>n</i> (%)]
A 组(<i>n</i> = 20)	10 ^{##}	5 ^{##}	5 ^{##}	0 ^{##}	5 ^{##}	5 ^{##}	18(90)
B 组(<i>n</i> = 20)	15 [#]	5 [#]	10 [#]	0 [#]	5 [#]	5 [#]	17(85)
C 组(<i>n</i> = 20)	30	15	15	5	15	20	12(60)

与 C 组比较,[#]*P* < 0.05,^{##}*P* < 0.01

表 4 3 组患者总体及系统不良反应发生率(%)

组别	消化系统	呼吸系统	皮肤	总体不良反应
A 组 (n = 20)	15 [#]	5 [#]	5 [#]	25 [#]
B 组 (n = 20)	25 [#]	5 [#]	5 [#]	35 [#]
C 组 (n = 20)	35	20	15	70

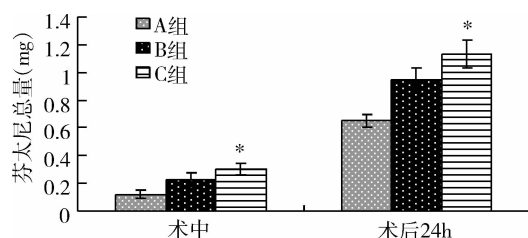
与 C 组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 

图 1 各组芬太尼用量比较

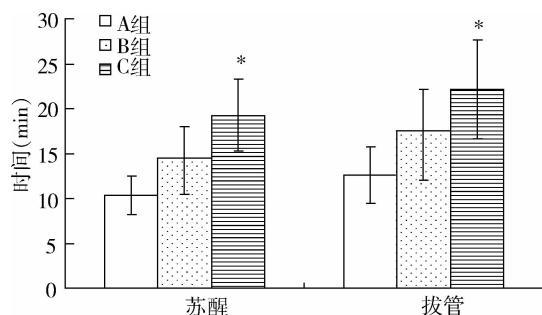
与 A、B 组比较, * $P < 0.05$ 

图 2 各组苏醒及拔管时间的比较

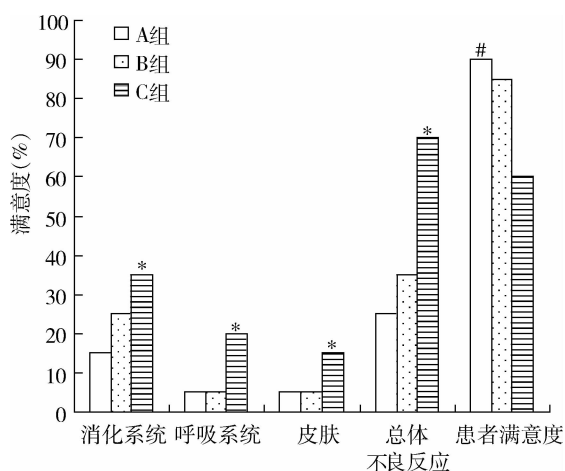
与 A、B 组比较, * $P < 0.05$ 

图 3 3 组患者不良反应发生率及患者满意度的比较

与 A、B 组比较, * $P < 0.05$; 与 C 组比较, [#] $P < 0.01$

讨 论

超前镇痛是指在脊髓发生敏化之前给予神经阻

滞或镇痛药物,阻止伤害性刺激的传导,降低到中枢敏化的阈值之下^[4,5]。给药应是一个持续的过程,包括术前、术中、术后,但这应根据药代动力学的特性决定。目前常用的药物是阿片类药物和非甾体类抗炎药^[6]。近年来因阿片类药物广泛应用带来的不良反应,如呼吸抑制、胸壁肌肉强直、恶心呕吐、全身瘙痒等,人们逐渐把目光投向了非甾体类抗炎药,NSAIDs 类药物具有解热、镇痛和抗炎作用,系通过抑制环氧酶(COX)的活性,阻断花生四烯酸转化为前列腺素、前列环素和血栓素发挥效应^[7,8]。尤其是选择性的 COX-2 抑制剂问世以来,减少了人们对胃肠道溃疡和出血增多的顾虑,所以近年来得到了广泛的应用,临床麻醉中最常用的是静脉制剂帕瑞昔布钠,注射后被迅速酶解成伐地昔布,后者是高选择性 COX-2 的抑制剂。

研究显示,COX-2 作为环氧酶的异构体由前炎症刺激诱导生成,从而推测 COX-2 在与疼痛、炎症和发热有关的前列腺素样递质的合成过程中发挥着主要作用,亦可推断帕瑞昔布在组织损伤之前给药效果最佳^[9]。一旦 COX-2 诱导生成后,再给药的效果只能抑制后期 COX-2 的生成,对于前期生成的 COX-2 及转化成的前列腺素、前列环素和血栓素均已失去作用,故而肯定会降低其药效。同时,选择性的 COX-2 抑制剂可抑制中枢前列腺素的合成,从而起到了抑制中枢敏化的作用,提高了痛阈,本研究麻醉后组直到术后 24h 基本未按压自控按键,这远超出了伐地昔布的作用时间,说明镇痛效果不是这两种药物作用的简单叠加,而是提前给药抑制了外周敏化和中枢敏化,提高了痛阈。本研究显示 3 组术中芬太尼的用量明显成递增趋势,与此相应的苏醒时间、拔管时间亦有差异,从而进一步证实了 COX-2 是伤害性刺激诱导生成的诱导酶,提前应用选择性的 COX-2 抑制剂抑制了它的产生,阻断了外周伤害性冲动向中枢传递,抑制了外周敏化和中枢敏化,从而发挥了超前镇痛的效应,也减少了术中及术后阿片类药物的使用,因此降低了阿片类相关的不良反应,亦增加了患者的满意度。

参考文献

- 1 Viscusi ER, Gimbel JS, Halder AM, *et al.* A multiple-day regimen of parecoxib sodium 20mg twice daily provides pain relief after total hip arthroplasty[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(2): 652-660
- 2 Akaraviputh T, Leelouhapong C, Lohsiriwat V. Efficacy of perioperative parecoxib injection on postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy a prospective randomized study[J]. *World J Gastroenterol*,

- 2009,15(16):2005-2008
- 3 Cehling M, Arndt C, Eberhart LH, *et al.* Postoperative analgesia with parecoxib acetaminophen randomized double-blind placebo-controlled trial in patients undergoing thyroid surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2010, (104)6:761-767
 - 4 Meiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia [J]. *Anesthesiology*, 2002, 104(6):725-741
 - 5 Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(5):551-555
 - 6 Chen LC, Elliott RA. Systemic review of the analgesic efficacy and tol-

- erability of COX-2 inhibitors in post-operative pain control [J]. *Clin Pharm Ther*, 2004, 29(3):215-229
- 7 Power I, Barratt S. Analgesic agents for the postoperative period Non-opioids [J]. *Surg Clin North Am*, 1999, 79(2):275-295
 - 8 Grape S, Tramer MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiology*, 2007, 21(1):51-63
 - 9 Riest G, Peters J, Weiss M, *et al.* Preventive effects of perioperative parecoxib on post-dissection pain [J]. *Br J Anaesth*, 2008, 100(2):256-262
- (收稿日期:2013-08-28)
(修回日期:2013-09-02)

地塞米松改善脂多糖诱导的足细胞上皮间质转分化

邹敏书 余 健 聂国明 罗莉漫 徐洪涛 毛娇娇

摘 要 目的 观察地塞米松(DEX)对足细胞 nephrin、Akt 磷酸化及成纤维细胞特异性蛋白-1(fibroblast-specific protein 1, FSP1)、结蛋白(desmin)表达的影响,探讨 DEX 在足细胞上皮间质转分化的可能作用。**方法** 体外培养小鼠永生化足细胞,分别给予 LPS 或 DEX 干预,Annexin V-FITC/PI 标记流式细胞测定足细胞的凋亡百分率,噻唑蓝(MTT)法测定足细胞活力,Western blot 分别检测足细胞 nephrin、Akt 磷酸化水平, FSP1 和 desmin 蛋白的表达。**结果** LPS 诱导足细胞凋亡,降低足细胞活力,减少 nephrin、Akt 的磷酸化,上调 FSP1、desmin 的表达;而 DEX 明显减少足细胞的凋亡,增加足细胞的活力,上调 nephrin、Akt 的磷酸化水平,降低 FSP1、desmin 的表达。**结论** 地塞米松拮抗 LPS 引起的足细胞凋亡和失活,增加 nephrin、Akt 磷酸化水平,抑制足细胞上皮间质转分化而对足细胞有保护作用。

关键词 地塞米松 脂多糖 足细胞 上皮间质转分化

Dexamethasone Ameliorates Epithelial-mesenchymal Transdifferentiation of Podocytes Induced by Lipopolysaccharide. Zou Minshu, Yu Jian, Nie Guoming, Luo Liman, Xu Hongtao, Mao Jiaojiao. Department of Pediatrics, Wuhan General Hospital of GuangZhou Command of PLA, Hubei 430070, China

Abstract Objective To investigate the effect of dexamethasone (DEX) on the phosphorylation of nephrin and Akt, the expression of fibroblast-specific protein 1 (FSP-1) and desmin, and the possible role of DEX on podocyte epithelial-to-mesenchymal transdifferentiation (EMT). **Methods** Immortalized mouse podocytes were treated with lipopolysaccharide (LPS) or DEX. The percentage of podocyte apoptosis was detected by flow cytometry with annexin V FITC/PI double staining. Podocyte viability was measured by using an MTT assay. The phosphorylation of nephrin and Akt and the expression of FSP-1 and desmin proteins were detected by western blotting. **Results** LPS administration induced podocyte apoptosis, reduced podocyte viability, downregulated the expression of the phosphorylation of nephrin and Akt, upregulated the expression of FSP1 and desmin. DEX significantly reduced podocyte apoptosis, increased podocyte viability, enhanced phosphorylation of nephrin and Akt, decreased the expression of FSP1 and desmin. **Conclusion** DEX reverses LPS-induced podocyte apoptosis and inactivation, and prevents the decline in phosphorylated nephrin and Akt in podocytes exposed to LPS, and inhibits podocyte EMT and has a protective effect on podocytes.

Key words Dexamethasone; Lipopolysaccharide; Podocyte; Epithelial-mesenchymal transdifferentiation

足细胞又称肾小球上皮细胞,具有上皮细胞的特征。上皮间质转分化(epithelial-mesenchymal transdifferentiation, EMT)是指成熟的上皮细胞在特定的生理和病理情况下失去上皮细胞表型和获得间充质

细胞表型如成纤维细胞特异性蛋白-1(FSP-1)等^[1]。EMT 是足细胞损伤的早期事件,可导致足细胞及肾小球滤过屏障功能障碍,产生蛋白尿^[2]。Nephrin 是足细胞防止白蛋白滤出的最关键结构,也是足细胞之间的最重要黏附分子蛋白,而且是足细胞重要的信号分子,其胞内段酪氨酸位点磷酸化水平改