

氟比洛芬酯联合戳口局部浸润对腹腔镜胆囊切除术 后镇痛的临床观察

梁汉生, 冯 艺[△], 刘怡昭, 安海燕, 杨拔贤

(北京大学人民医院麻醉科, 北京 100044)

[摘 要] **目的:** 观察氟比洛芬酯联合不同浓度甲磺酸罗哌卡因戳口局部浸润的镇痛方法对腹腔镜胆囊切除术后镇痛的效果。**方法:** 将 80 例行三孔型术式腹腔镜胆囊切除手术患者常规麻醉诱导、麻醉维持, 术中给予舒芬太尼 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和瑞芬太尼 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 进行镇痛, 术毕随机分为 Con 组(即对照组, 不用局部浸润和氟比洛芬酯, $n=20$)、F 组(单纯应用氟比洛芬酯 100 mg, $n=20$)、FR_{0.25} 组(氟比洛芬酯 100 mg + 0.25% 罗哌卡因 6 mL 3 点局部浸润, $n=20$) 和 FR_{0.5} 组(氟比洛芬酯 100 mg + 0.50% 罗哌卡因 6 mL 3 点局部浸润, $n=20$)。所有患者疼痛数字等级评分(numeric rating scale, NRS)大于 4 分, 哌替定 50 mg 肌注补救镇痛。分别于术毕即时(T_0)、术后 2 h(T_2)、术后 6 h(T_6)、术后 12 h(T_{12})、术后 24 h(T_{24})、术后 48 h(T_{48}) 测定并记录双盲 NRS、补救镇痛的例数、收缩压、心率、术中应用镇痛药总量、手术时间及不良反应。**结果:** 4 组患者在性别、年龄、体重、基础收缩压、心率、术中应用舒芬太尼总量、瑞芬太尼总量及手术时间的差异无统计学意义($P > 0.05$); 在 T_6 时点, F 组(4.96 ± 1.15) 与 Con 组(5.98 ± 1.46) 的 NRS 的组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 在 T_2 、 T_6 、 T_{12} 时点 FR_{0.25} 组、FR_{0.5} 组的 NRS 分别为 2.34 ± 0.89 、 3.01 ± 1.27 、 2.79 ± 0.94 和 2.42 ± 0.79 、 2.69 ± 0.96 、 2.03 ± 0.87 , 明显低于 Con 组相对应的 3.42 ± 1.23 、 5.98 ± 1.46 、 4.53 ± 0.92 ($P < 0.05$); 在 T_{12} 时点, FR_{0.5} 组的 NRS (2.03 ± 0.87) 明显低于 FR_{0.25} 组 (2.79 ± 0.94 , $P < 0.05$); FR_{0.25} 组(2 例) 和 FR_{0.5} 组(0 例) 的补救镇痛例数明显好于 F 组(6 例), 3 组均优于 Con 组的 15 例($P < 0.05$); 在 T_2 、 T_6 时点, FR_{0.25} 组 [(114.19 ± 6.74) mmHg、 (108.31 ± 7.62) mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa] 和 FR_{0.5} 组 [(115.26 ± 8.95) mmHg、 (111.25 ± 9.12) mmHg] 收缩压明显低于 Con 组 [(137.11 ± 8.71) mmHg、 (125.16 ± 8.92) mmHg]; FR_{0.25} 组 (69.14 ± 5.92) beats/min、FR_{0.5} 组 (70.16 ± 5.25) beats/min 在 T_6 时点心率波动均小于 Con 组 (81.24 ± 6.64) bpm, $P < 0.05$; 未见明显不良反应。**结论:** 氟比洛芬酯联合戳口甲磺酸罗哌卡因局部浸润对腹腔镜胆囊切除术后镇痛效果确切, 较高浓度罗哌卡因(0.5%) 局部浸润联合氟比洛芬酯比低浓度罗哌卡因(0.25%) 组镇痛效果更优、镇痛时间延长。

[关键词] 氟比洛芬; 胆囊切除术, 腹腔镜; 镇痛; 罗哌卡因

[中图分类号] R614 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2011)05-0753-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2011.05.024

Effect of flurbiprofen combined different concentrations of ropivacaine local infiltration on postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy

LIANG Han-sheng, FENG Yi[△], LIU Yi-zhao, AN Hai-yan, YANG Ba-xian

(Department of Anesthesiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy using intravenous flurbiprofen combined with different concentrations of ropivacaine incision infiltration. **Methods:** Eighty patients who underwent traditional laparoscopic cholecystectomy received standard general anesthesia. At the end of surgery, patients were randomly divided into four groups: group Con (control group; no analgesics was administered, $n=20$); group F (flurbiprofen group; 100 mg of flurbiprofen was given intravenously with no incision infiltration, $n=20$); group FR_{0.25} (100 mg of flurbiprofen was given intravenously, combined with 0.25% ropivacaine incision infiltration, 2 mL per incision, 6 mL in total, $n=20$) and group FR_{0.5} (100 mg of flurbiprofen was given intravenously, combined with 0.5% ropivacaine incision infiltration, 2 mL per incision, 6 mL in total, $n=20$). The intensity of postoperative pain was evaluated using numeric rating scale (NRS) in a double-blinded manner. Intramuscularly 50 mg of meperidin was administered as rescue medication when NRS was above 4. The NRS and the associated side effects were observed and recorded at the end of 0, 2, 6, 12, 24, and 48 hours

[△]Corresponding author's e-mail, yifeng65@sina.com

网络出版时间:2011-9-26 7:55:59 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20110926.0755.006.html>

postoperatively (T_{0h} , T_{2h} , T_{6h} , T_{12h} , T_{24h} , and T_{48h}). **Results:** There was no obvious difference among the four groups in respect of gender, age, body weight, baseline blood pressure, heart rate (HR), and total doses of sufentanil and remifentanil during operation and surgical time ($P > 0.05$). There were significant differences among group FR_{0.25} (2.34 ± 0.89 , 3.01 ± 1.27 , 2.79 ± 0.94), group FR_{0.5} (2.42 ± 0.79 , 2.69 ± 0.96 , 2.03 ± 0.87) and group Con (3.42 ± 1.23 , 5.98 ± 1.46 , 4.53 ± 0.92) in NRS at T_{2h} , T_{6h} , and T_{12h} ($P < 0.05$). Systolic blood pressures (SBP) of patients in group FR_{0.25} [(114.19 ± 6.74) mmHg, (108.31 ± 7.62) mmHg] and group FR_{0.5} [(115.26 ± 8.95) mmHg, (111.25 ± 9.12) mmHg] were significantly lower than those of patients in group Con [(137.11 ± 8.71) mmHg, (125.16 ± 8.92) mmHg] at T_{2h} and T_{6h} ($P < 0.05$). Compared with group Con [(81.24 ± 6.64) beats/min], heart rate (HR) was also lower in patients of group FR_{0.25} [(69.14 ± 5.92) beats/min] and group FR_{0.5} [(70.16 ± 5.25) beats/min] at T_{6h} ($P < 0.05$). There was no obvious adverse effect in all the four groups. **Conclusion:** Intravenous flurbiprofen combined with ropivacaine infiltration could significantly reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy, providing more stable hemodynamics. Compared with 0.25% ropivacaine, 0.5% ropivacaine infiltration combined with intravenous flurbiprofen has better and longer analgesic effects

KEY WORDS Flurbiprofen; Cholecystectomy, laparoscopic; Analgesia; Ropivacaine

临床上,大多数医师往往特别关注容易导致剧烈疼痛的手术的术后镇痛,常常忽略轻、中度疼痛的处理,尤其是一些腹腔镜微创手术,由于社会上和一些外科医师强调其微创性,一般认为没有必要常规应用术后镇痛,但研究显示,腹腔镜手术后大多数患者仍会要求应用镇痛药,特别是术后第一夜^[1],因此,有必要对腹腔镜胆囊切除术患者进行术后镇痛。由于微创手术较开腹手术疼痛强度和持续时间均明显降低,无携带自控镇痛泵(patient's controlled analgesia, PCA)的必要。氟比洛芬酯(flurbiprofen)是一种特殊工艺制备的非甾体类抗炎镇痛药(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAID),镇痛机制是通过抑制环氧酶,阻断花生四烯酸代谢,抑制前列腺素的合成而达到抗炎镇痛作用,具有靶向性、缓释及易于吸收等优势^[2]。罗哌卡因(ropivacaine)为新型长效酰胺类局麻药,通过阻断钠离子内流、延缓神经冲动的扩布、降低神经动作电位升高的速度而产生可逆性的阻滞,达到缓解疼痛的目的^[3]。腹腔镜手术后疼痛虽不剧烈,但痛因较多^[4],单纯一种镇痛方法或一种镇痛药物很难取得令人满意且简便、费用低廉的效果。本研究观察氟比洛芬酯复合不同浓度罗哌卡因戳口局部浸润对腹腔镜胆囊手术后镇痛的可行性、安全性及经济实用性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经航天中心医院伦理委员会审批许可,所有患者均签署知情同意书。选取胆囊炎、胆囊结石患者80例,年龄45~65岁,ASA分级I~II级;术前无非甾体类药物过敏史,无服用华法林等抗凝药或有胃肠道出血倾向病史,无严重的心脏、呼吸系统疾病,肝、肾功能正常。

1.2 实验分组

80例拟行三孔型术式腹腔镜胆囊切除手术患者入室后实验者随机抽取双盲实验分组卡,刮开卡片后,根据卡片上的分组指示进行实验。预期实验分组及病例分配为Con组(即为对照组,不用局部浸润,不用氟比洛芬酯, $n=20$)、F组(单纯应用氟比洛芬酯100 mg 静脉滴注, $n=20$)、FR_{0.25}组(氟比洛芬酯100 mg 静脉滴注+0.25%罗哌卡因6 mL 3点局部浸润,每点2 mL, $n=20$)和FR_{0.5}组(氟比洛芬酯100 mg 静脉滴注+0.50%罗哌卡因6 mL 3点局部浸润,每点2 mL, $n=20$)。所有患者疼痛数字等级评分大于4分,根据患者要求,给予哌替定50 mg 肌注补救镇痛。

1.3 麻醉方法

所有患者麻醉前不用镇痛药,均静脉注射咪唑安定0.05 mg/kg,依托咪酯0.3 mg/kg,罗库溴铵0.6 mg/kg,舒芬太尼0.3 μ g/kg,置入proseal型喉罩(4号)后接麻醉机行间断正压通气(incontinous positive-pressure ventilation, IPPV),常规呼吸控制。均采用静吸复合的方式进行麻醉维持:异丙酚1.5 mg/(kg·h)、瑞芬太尼0.1 μ g/(kg·min),同时吸入七氟醚(呼气末浓度维持在0.6%~1%),间断静脉推注维库溴铵维持肌松。常规监测呼吸、循环功能;二氧化碳气腹压均保持在12 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),选用常温(21 $^{\circ}$ C)二氧化碳气体作为气腹剂。

1.4 术后镇痛

所有患者在停气腹后,用麻醉气体吸附器吸取患者体内残存七氟醚,根据分组分别给予0.9%生理盐水、0.25%甲磺酸罗哌卡因、0.5%甲磺酸罗哌卡因6 mL进行戳口皮下浸润,每个戳口2 mL,停气腹后,4组患者分别静脉滴注0.9%生理盐水10 mL或氟比洛芬酯100 mg(10 g/L,滴注时间大于1

min)。

1.5 观察指标

疼痛评分采用双盲数字等级评分(numeric rating scale, NRS, 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], 分别于术毕即时(T_{0h})、术后2h(T_{2h})、术后6h(T_{6h})、术后12h(T_{12h})、术后24h(T_{24h})、术后48h(T_{48h})测定并记录NRS、收缩压、心率、术中应用镇痛药总量、手术时间及不良反应, 4分以上给予补救镇痛药, 并记录例数。疼痛随访评估者不参与实验, 即随访者随访时不知道实验者采用何种镇痛分组方法。

1.6 统计学处理

应用SPSS 11.5软件包进行统计学处理, 所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间、组内比较均采用重复测量方差分析。计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

完成预期实验分组病例实验结果的采集, 4组

患者在性别、年龄、体重、基础血压、心率、术中应用舒芬太尼总量、瑞芬太尼总量及手术时间的差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1和2); 补救镇痛例数见表2; Con组和F组在 T_{6h} 、 T_{12h} 时点与 T_{0h} 比较各自组内NRS值组内差异有统计学意义($P < 0.05$), 在 T_{6h} 时点, F组与Con组的NRS的组间差异明显、在 T_{2h} 、 T_{6h} 、 T_{12h} 时点FR_{0.25}组、FR_{0.5}组与Con组的NRS的组间差异分别有统计学意义($P < 0.05$), 在 T_{12h} 时点, FR_{0.5}组与FR_{0.25}组NRS的组间差异有统计学意义($P < 0.05$, 图1)。在 T_{2h} 、 T_{6h} 时点, FR_{0.25}组[(114.19 ± 6.74) mmHg、(108.31 ± 7.62) mmHg]和FR_{0.5}组[(115.26 ± 8.95) mmHg、(111.25 ± 9.12) mmHg]收缩压明显低于Con组[(137.11 ± 8.71) mmHg、(125.16 ± 8.92) mmHg]; 各组患者各时点舒张压未见明显变化($P > 0.05$); FR_{0.25}组(69.14 ± 5.92) beats/min、FR_{0.5}组(70.16 ± 5.25) beats/min在 T_{6h} 时点心率波动均小于Con组(81.24 ± 6.64) beats/min, $P < 0.05$, 所有患者均未出现过敏、消化道症状、异常出血征象。

表1 各组患者一般情况($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Table 1 The demographics of patients in four groups($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Groups	Gender (Male/Female)	Age (year)	Weight (kg)	Basic BP (mmHg)	HR (beats/min)
Con	9/11	55.6 ± 4.3	64.3 ± 9.8	72.7 ± 8.9	66.3 ± 5.2
F	10/10	56.2 ± 6.5	62.9 ± 11.4	74.1 ± 11.5	67.1 ± 3.7
FR _{0.25}	11/9	54.9 ± 8.7	63.4 ± 12.8	73.5 ± 7.8	65.9 ± 5.6
FR _{0.5}	10/10	55.7 ± 4.4	64.7 ± 10.7	73.1 ± 12.7	66.5 ± 6.1

Con, control group; F, flurbiprofen group; FR_{0.25}, group of flurbiprofen combined with 0.25% ropivacaine; FR_{0.5}, group of flurbiprofen combined with 0.5% ropivacaine.

表2 各组患者术中镇痛药总量、补救用药例数及手术时间($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Table 2 The consumption of analgesic during operation, number of cases need rescue medication, surgical time($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Groups	Sufen of TDDO (μg)	Remifen of TDDO (mg)	Rescue cases (n)	Surgical time (min)
Con	21.6 ± 6.2	0.55 ± 0.13	15 (75%)	41.2 ± 4.6
F	19.9 ± 7.4	0.59 ± 0.25	6 (30%) *	44.3 ± 5.4
FR _{0.25}	20.8 ± 4.5	0.51 ± 0.17	2 (10%) *#	42.9 ± 7.1
FR _{0.5}	19.6 ± 9.7	0.53 ± 0.22	0 (0%) *#	43.1 ± 4.8

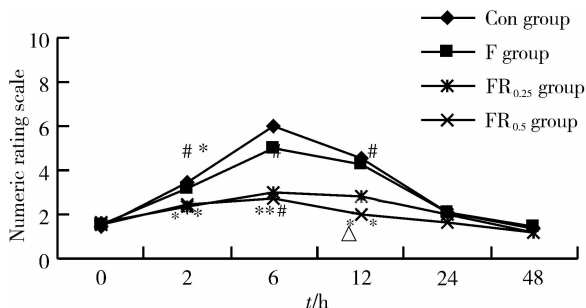
* $P < 0.05$, compared with group Con; # $P < 0.05$, compared with group F; TDDO, total doses during operation; Sufen, sufentanil; Remifen, remifentanil; Other abbreviations as in Table 1.

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术多采用三孔法操作, 有创伤小、痛苦较开腹轻、恢复快等优点^[6]。腹腔镜微创外科技术的发展对麻醉提出更高的要求, 麻醉医师除了应用正常麻醉技术、调控二氧化碳气腹和体位的影响下患者呼吸、循环、内分泌等系统的稳定外^[7-8], 还要关注患者术后镇痛, 恰当、合适的镇痛有利于患者术后康复, 减轻围术期患者心理创伤。

腹腔镜胆囊切除术后疼痛一般为中度疼痛(NRS评分在4~7分之间), 早期主要是戳口和内脏的疼痛, 主要原因可能为:(1)术中高压的二氧化碳气腹直接刺激和牵拉膈肌和膈神经;(2)刺激和牵拉膈肌导致其附近局部酸性环境增强, 进一步刺激膈神经;(3)腹膜、腹腔脏器表面微血管高压状态下破裂和切口局部释放炎症介质^[9]。轻、中度疼痛应首选非甾体类镇痛药, 但目前尚无一种长效静脉NSAID单次应用后能覆盖患者术后第1天的疼痛时程, 而

单纯戳口局部浸润,又无法应对完全因二氧化碳气腹导致的疼痛及肝表面胆囊窝处的创面刺痛,因此,NSAID 联合戳口局部浸润应该是较完善的镇痛方法。本研究虽不能证实两种镇痛方法有协同作用,但从结果可以看出,联合用药比单次用药作用好,且随着局麻药的浓度增加,镇痛时间进一步延长,完全可以满足绝大多数腹腔镜胆囊手术后疼痛治疗。



* $P < 0.05$, compared with group Con at same time point; # $P < 0.05$, compared with oneself at T_0 in each group; $\Delta P < 0.05$, compared with group FR_{0.25} at same time point.

图 1 各组患者不同时间点 NRS 变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Figure 1 The value of NRS at different time point in four groups ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

本次观察发现,腹腔镜胆囊切除术后疼痛基本上从术后 2 h 开始,到 6~12 h 为疼痛高峰期,然后递减,24 h 后降为轻度疼痛水平(NRS 评分 3 分以下)。对照组(Con 组)在术后 6 h 和 12 h 时,收缩压及心率明显高于其他 3 组,说明疼痛刺激机体致使儿茶酚胺分泌增加,导致循环变化。从图 1、表 2 中可以看出,单独用氟比洛芬酯的镇痛效果在疼痛高峰期要较对照组效果明显,但仍有镇痛不全患者,辅助以戳口局部浸润后镇痛效果确切,不同浓度局麻药(0.25% 和 0.5%)组间在术后 12 h NRS 值差异有统计学意义,符合“浓度较高的局麻药物可能使阻滞神经的时间更延长些”的理论^[1]。戳口处毛细血管内壁因损伤导致粗糙,有利于氟比洛芬酯的靶向聚集^[10];而同时损伤处炎性物质大量合成、释放、炎性病变更导致内皮细胞间隙扩大,进一步吸引大量氟比洛芬酯药物分子进入,达到抗炎、镇痛的目的。文献报道^[3]腹腔镜手术后 48 h 内,80% 患者会出现颈肩背部疼痛,主要原因是支配膈肌的神经与支配颈肩背部的神经相一致^[5],一般由颈 3~5 神经组成,所以颈肩背部疼痛主要取决于对膈肌刺激的程度。本次观察 48 h 内未见颈肩背部疼痛、恶心、呕吐病例,与以往文献报道^[3,6-8]不一致,可能原因是气腹压 12 mmHg,低于文献报道 15 mmHg 气腹压对膈肌与腹膜的刺激。

无论镇痛与否,术毕 24 h 后各组患者血流动力

学指征以及 NRS 均相差不大,可见腹腔镜胆囊切除术后疼痛较开腹切除胆囊手术所致的疼痛短暂而轻微,这正是微创技术的先进性,同时也是长时间麻痹一些临床医生关注术后镇痛的关键所在,本实验对对照组几乎所有患者都不能轻松度过术后第一个晚上,虽经补救用药处理后稍有好转,但无疑对患者的身体与精神是一种创伤。氟比洛芬酯与甲磺酸罗哌卡因联合镇痛是对腹腔镜胆囊切除术所致术后疼痛的病因联合治疗,氟比洛芬酯可能对肝脏表面胆囊区域创面以及残存二氧化碳对膈肌、腹膜的刺激等引发的疼痛发挥作用^[10];而甲磺酸罗哌卡因因局部浸润可能阻止戳口处致痛因子对末梢神经的刺激,加速局部血流,及时运走致痛物质的作用^[11]。

氟比洛芬酯联合戳口甲磺酸罗哌卡因局部浸润对腹腔镜胆囊切除术后镇痛效果确切;随着罗哌卡因浓度的增高,其镇痛效果也在增强、作用时间延长。本研究证实,此镇痛方法简单易行,镇痛效果确切,全部价格较常用的自控镇痛泵要低得多,适合社区医院、日间手术及经济困难的患者相应手术的术后使用,值得进一步推广。

参考文献

- [1] Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors[J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(6): 723-744.
- [2] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention[J]. Lancet, 2006, 367(12): 1618-1625.
- [3] Gupa A, Thorn SE, Axelsson K, et al. Postoperative pain relief using intermittent injection of 0.5% ropivacaine through a catheter after laparoscopic cholecystectomy[J]. Anesth Analg, 2002, 95(2): 450-456.
- [4] Mahmud S, Hamza Y, Nassar HM. The significance of cystic duct stones encountered during laparoscopic cholecystectomy[J]. Surg Endosc, 2001, 15(10): 460-462.
- [5] Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical anesthesia[M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 277-283.
- [6] Katkhouda N, Mason RJ, Towfigh S, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized double-blind study[J]. Ann Surg, 2005, 242(3): 439-450.
- [7] Thune A, Appelgren L, Haglind E. Prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy[J]. Eur J Surg, 2005, 171(3): 265-267.
- [8] Slim K, Bousquet J, Kwiatkowski F, et al. Effect of CO₂ gas warming on pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind controlled trial[J]. Surg Endosc, 2009, 23(11): 1110-1114.
- [9] Heestand G, Morrison B, Correa A, et al. Gallstone-induced inflammatory fibrosis: a relentless clinical course of retained gallstones after laparoscopic cholecystectomy[J]. Am Surg, 2006, 72(4): 303-306.
- [10] Yamashita K, Fukusaki M, Ando Y, et al. Preoperative administration of intravenous flurbiprofen axetil reduces postoperative pain for spinal fusion surgery[J]. J Anesth, 2006, 20(2): 92-95.
- [11] Labaille T, Mazoit JX, Paqueron X, et al. The clinical efficacy and pharmacokinetics of intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy[J]. Anesth Analg, 2002, 94(1): 100-105.

(2011-02-23 收稿)

(本 文 编 辑 : 刘 淑 萍)