

临床论著

塞来昔布联合帕瑞昔布钠超前镇痛方案对胸腰椎后路手术术后镇痛的效果观察

陈爽, 苏毅, 刘沂

(辽宁省大连市中心医院脊柱外科 116033)

【摘要】 目的: 观察塞来昔布联合帕瑞昔布钠超前镇痛方案治疗胸腰椎后路手术后早期疼痛的效果。方法: 2011 年 5 月~2012 年 4 月将拟接受手术治疗且无消化性溃疡、冠心病病史的 138 例胸腰椎患者(胸腰椎骨折 57 例, 腰椎间盘突出症 49 例, 腰椎管狭窄症 21 例及退变性腰椎滑脱 11 例)随机分为 3 组, 每组 46 例, A 组为术后塞来昔布镇痛方案组, B 组为术后帕瑞昔布钠镇痛方案组, C 组为塞来昔布联合帕瑞昔布钠的围手术期超前镇痛方案组。3 组患者病种分布情况、性别、年龄、体重及术前疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)均无统计学差异($P>0.05$)。所有患者均接受全麻下胸腰椎后路减压、椎间植骨融合或后外侧植骨融合、椎弓根螺钉内固定术, 并分别按照各自组内用药方案予以镇痛。记录每例患者术后 6、12、24、48、72h 的疼痛评分、术后追加盐酸曲马多及盐酸哌替啶用量和发生不良反应的例数, 并进行统计学分析。结果: C 组术后各时间点镇痛效果显著优于 A 组和 B 组($P<0.05$); 术后追加镇痛药物用量 C 组显著小于 A 组和 B 组($P<0.05$); 发生不良反应例数 C 组显著少于 A 组($P<0.05$), C 组发生不良反应例数与 B 组比较无统计学差异($P>0.05$)。结论: 塞来昔布联合帕瑞昔布钠超前镇痛方案对胸腰椎后路手术术后早期疼痛效果良好, 其镇痛作用强于单纯应用塞来昔布或帕瑞昔布钠, 并可显著减少追加镇痛药物的用量, 不良反应发生率较低。

【关键词】 胸腰椎后路手术; 超前镇痛; 帕瑞昔布钠; 塞来昔布; 术后疼痛

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.01.09

中图分类号: R681.5, R619 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2013)-01-0037-05

Clinical outcome of preoperative analgesia by using celecoxib and parecoxib-sodium for postoperative pain management after posterior thoracic and lumbar surgery/CHEN Shuang, SU Yi, LIU Yi//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2013, 23(1): 37-41

【Abstract】 **Objectives:** To observe the clinical outcome of preoperative analgesia by using parecoxib-sodium and celecoxib for postoperative pain management after posterior thoracic and lumbar surgery. **Methods:** From May 2011 to April 2012, 138 patients undergoing posterior thoracic and lumbar surgery were randomly divided into three groups: celecoxib group(group A, $n=46$), parecoxib-sodium group(group B, $n=46$) and preoperative analgesia group in which combined use of parecoxib-sodium and celecoxib was performed(group C, $n=46$). All of them denied the histories such as peptic ulcer and coronary disease. The pathogenesis included thoracolumbar fractures and degenerative disorders such as lumbar disc herniation and spinal canal stenosis. There was no significant difference with respect to patients' preoperative general conditions and pain scores (by means of VAS) among three groups($P>0.05$). Posterior decompression, PLIF or PLF was performed in all patients. The pain scores of 6h, 12h, 24h, 48h, 72h after operation and the dose of tramadol hydrochloride and pethidine hydrochloride used postoperatively and the side effect was recorded respectively. **Results:** Group C had significantly better analgesic effect than group B and group A($P<0.05$). Group C had lower average dose of tramadol hydrochloride and pethidine hydrochloride than group A and B($P<0.05$). Compared with group A, group C had less side effects recorded, which showed significant difference($P<0.05$). Compared with group B, although group C had less side effects, the difference was not significant($P>0.05$). **Conclusions:** Preoperative analgesia by using celecoxib and parecoxib-sodium is effective for postoperative pain management after posterior thoracic and lumbar surgery, and their combined use is superior than separate use, which can lower the

第一作者简介: 男(1974-), 副主任医师, 医学硕士, 研究方向: 脊柱外科

电话: (0411)84412001-8637 E-mail: steph7424@sina.com

dose as well as the rate of side effect.

【Key words】 Posterior thoracic and lumbar surgery; Preoperative analgesia; Parecoxib-sodium; Celecoxib; Postoperative pain

【Author's address】 Spinal Surgical Department, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian, Liaoning, 116033, China

胸腰椎后路手术是广泛应用于治疗椎体骨折、退变性疾病以及部分畸形、肿瘤、结核等胸腰椎疾患的术式。在术后早期,患者往往因疼痛不能配合呼吸道护理、难以正常排便而出现并发症。以往常规使用肌肉注射中枢性镇痛药物来解决疼痛,而这些药物的合理浓度在患者间差别悬殊,且达到峰水平的平均时间也显著不同,对相当一部分患者效果不甚理想^[1]。超前镇痛(preemptive analgesia)是能有效减少伤害性刺激传入中枢的镇痛方法,可防止或抑制中枢和(或)外周痛觉敏感化^[2]。我科于 2011 年 5 月起,对于部分接受胸腰椎后路手术患者采用塞来昔布(celecoxib)联合帕瑞昔布钠(parecoxib-sodium)的超前镇痛方案,以缓解术后早期疼痛,并与单纯使用塞来昔布或帕瑞昔布钠进行随机、对照、单盲、前瞻性研究,旨在探讨这一方案的临床效果及其安全性等问题。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究纳入 2011 年 5 月~2012 年 4 月经我科诊治的预手术患者 138 例,其中胸腰椎骨折 57 例,腰椎间盘突出症 49 例,腰椎管狭窄症 21 例,退变性腰椎滑脱 11 例。均采取全麻下胸腰椎后路减压、椎间植骨融合或后外侧植骨融合、椎弓根螺钉内固定术治疗。采取分层随机化分组(stratified randomization)的方法,即在实验设计时根据病种划分层别,每层内预设患者序号并查找随机数表,患者入院后明确诊断、确定手术方案,分别进入各层,根据入院序号对应的随机数表数值分入 A、B、C 组,每组 46 例,其中 A 组为术后塞来昔布镇痛方案组,B 组为术后帕瑞昔布钠镇痛方案组,C 组为塞来昔布联合帕瑞昔布钠的围手术期超前镇痛方案组。

纳入患者中男 81 例,女 57 例,年龄 33~71 岁。入院 8h 内采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评定并记录疼痛程度,分值为 0~10 分,其中 0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~9 分为重度疼痛,10 分为剧

痛。由专门人员向患者介绍评分方法,并如实记录每例患者术前疼痛评分,评价未予药物干扰前的疼痛程度。术前采用美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级标准评价患者均为 I~II 级,所有患者均否认消化道溃疡及冠心病、心绞痛病史。各组患者病种比例及术前一般情况见表 1,各组间比较无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 用药方案

A 组患者于术后当晚开始口服塞来昔布,200mg/次,1 次/12h,共给药 6 次。B 组患者于手术结束前 30min 给予帕瑞昔布钠,首剂 40mg 肌注,之后 1 次/12h,40mg/次,肌注,共给药 6 次(包括首剂用药)。C 组患者于术前 3d 给予塞来昔布口服,200mg/次,1 次/12h,手术当日停用塞来昔布,于手术结束前 30min 给予帕瑞昔布钠首剂 40mg 肌注,之后 1 次/12h,40mg/次,肌注,共给药 6 次(包括首剂用药)。当患者仍有疼痛主诉,如 VAS ≥ 4 分,则予盐酸曲马多 100mg 口服;如 VAS ≥ 7 分,予盐酸哌替啶 75~100mg 肌注。

1.3 观察指标

记录每例患者术后 6、12、24、48、72h 的 VAS 评分,同时分别记录盐酸曲马多和盐酸哌替啶用量和发生不良反应的例数。

1.4 统计学方法

用 SPSS 17.0 行统计学分析,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 镇痛效果

3 组患者术后不同时间点 VAS 评分见表 2。术后各时间点疼痛评分 C 组较 A 组和 B 组均低,有统计学差异($P<0.05$)。B 组于术后 6、12、24、48h 疼痛评分亦显著低于 A 组($P<0.05$),术后 72h 评分虽低于 A 组,但无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 追加镇痛药用量

分别统计 3 组患者因术后疼痛追加的盐酸曲

表 1 3 组患者病种分布及其术前一般情况

Table 1 Grouping status and the preoperative general condition of the trial patients

	病种分布情况(例) Grouping status of the diseases				性别 (男/女) Gender (male/female)	年龄(岁) Age	体重(kg) Weight	术前 VAS 评分 VAS before operation
	胸腰椎骨折 Thoracic and lumbar fracture	腰椎间盘突出症 Lumbar disc herniation	退变性腰椎 滑脱症 Degenera-tive spondyloli-sthesis	腰椎管狭窄症 Lumbar spinal stenosis				
A组 Group A	19	17	3	7	26/20	58.3±7.6 (38~67)	63.8±11.4 (55.5~78.5)	5.96±2.77 (3~6)
B组 Group B	19	16	4	7	27/19 ^①	55.4±6.9 ^① (33~71)	67.3±13.1 ^① (59.0~81.5)	6.13±2.92 ^① (2~7)
C组 Group C	19	16	4	7	28/18 ^{①②}	56.1±8.2 ^{①②} (41~68)	65.7±12.8 ^{①②} (61.5~85.0)	6.08±3.05 ^{①②} (2~6)

注:①与 A 组比较 $P>0.05$;②与 B 组比较 $P>0.05$ Note: ①Compared with group A, $P>0.05$; ②Compared with group B, $P>0.05$

表 2 3 组患者手术后不同时间点的 VAS 评分

(n=46, 分)

Table 2 Analysis of the postoperative VAS among the three groups

	术后 6h 6h postoperation	术后 12h 12h postoperation	术后 24h 24h postoperation	术后 48h 48h postoperation	术后 72h 72h postoperation
A组 Group A	5.85±2.13(4~9)	5.40±1.67(3~9)	4.63±1.26(4~8)	3.26±1.09(3~6)	2.24±0.97(1~4)
B组 Group B	4.71±2.27 ^① (4~8)	4.52±1.98 ^① (3~8)	4.03±1.75 ^① (3~7)	2.77±1.85 ^① (2~5)	2.02±0.78 ^③ (1~5)
C组 Group C	3.88±2.90 ^{①②} (3~7)	3.23±2.38 ^{①②} (2~6)	2.64±1.58 ^{①②} (2~6)	1.92±1.38 ^{①②} (1~4)	1.08±0.63 ^{①②} (0~3)

注:①与 A 组比较 $P<0.05$;②与 B 组比较 $P<0.05$;③与 A 组比较 $P>0.05$ Note: ①compared with group A, $P<0.05$; ②compared with Group B, $P<0.05$; ③compared with group A, $P>0.05$

马多和盐酸哌替啶总量,并计算平均值。C 组患者盐酸曲马多及盐酸哌替啶平均用量均低于 A、B 组,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组患者追加的镇痛药平均用量显著小于 A 组($P<0.05$,表 3)。

2.3 不良反应发生例数

分别统计 3 组患者术后住院期间发生不良反应情况(表 4),个别患者用药过程中同时或先后出现 2 种或 2 种以上症状,按照 1 例统计。C、B 组不良反应发生的例数均显著少于 A 组($P<0.05$);C 组与 B 组比较无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 塞来昔布联合帕瑞昔布钠超前镇痛方案的可行性

超前镇痛的概念最早由 Crile 于 1913 年提出,随着疼痛分子机制的研究进展和临床经验的积累,人们逐渐认识到其实质是减少有害刺激传入所导致的外周和中枢痛觉敏感化,从而减轻术后疼痛和减少镇痛药的需要量^[3]。帕瑞昔布钠作为一种高选择性环氧化酶 2(COX-2)抑制剂,降低了以往非甾体类镇痛药的不良反应发生率,经

表 3 3 组患者术后追加镇痛药物用量

Table 3 Comparison of the mean dose of supplemental anodyne among the three groups

	盐酸曲马多(mg) Tramadol hydrochloride	盐酸哌替啶(mg) Pethidine hydrochloride
A组 Group A	105.17±68.78 (0~200)	89.29±78.19 (0~100)
B组 Group B	60.03±42.93 ^① (0~100)	71.96±67.22 ^① (0~100)
C组 Group C	32.35±20.81 ^{①②} (0~100)	56.46±53.47 ^{①②} (0~100)

注:①与 A 组比较 $P<0.05$;②与 B 组比较 $P<0.05$ Note: ①compared with Group A, $P<0.05$; ②compared with Group B, $P<0.05$

临床观察其镇痛效果确切,近年来逐渐应用于围术期以减少中枢性镇痛药物的应用剂量。但其局限在于不能长时间应用,如连续使用超过 3d,心血管意外风险将会增加。基于 Samad 等^[4]的研究结果,术前给予塞来昔布可以提高患者疼痛的阈值,并在疼痛刺激期间减少或消除伤害性刺激传递至中枢,从而减轻患者的疼痛反应,其安全性亦得到证实。本研究将二者结合应用,即超前镇痛组术前口服塞来昔布,提高患者痛阈,将帕瑞昔布钠于手术结束前 30min 使用,旨在使其镇痛作用刚

表 4 3 组患者不良反应发生例数

Table 4 Comparison of the number of the patients with side effects among the three groups

	恶心呕吐 Nausea and vomiting	皮疹瘙痒 Skin rashes, itching	眩晕 Vertigo	出汗 Sweatiness	精神症状 Psychiatric symptom	心血管意外 Cardiovascu- lar accidents	消化性溃疡 Peptic ulcer	发生总例数 Total number of the patients with side effects
A组 Group A	7	6	2	3	2	0	0	20
B组 Group B	4	5	1	2	0	0	0	11 ^①
C组 Group C	3	1	2	1	0	0	0	7 ^{①②}

注:①与 A 组比较, $P<0.05$; ②与 B 组比较, $P>0.05$
①Compared with Group A, $P<0.05$; ②Compared with Group B, $P>0.05$

好在麻醉即将消失前起效,每隔 12h 再次给药,以获得持久的镇痛效果。为探讨这一超前镇痛方案的可行性、确保患者的安全性、增加患者术后舒适感与配合度,我们采取如下措施:患者均无消化性溃疡和心血管疾病史;设立单独应用塞来昔布、帕瑞昔布钠作为对照;当疼痛明显($VAS \geq 4$)时追加盐酸曲马多或盐酸哌替啶。最后分析比较术后疼痛评分、不良反应发生率以及追加中枢性镇痛药物的剂量。结果显示超前镇痛组较其余两组术后疼痛评分显著降低,可显著减轻患者术后疼痛,提高患者术后舒适度,其使用方便、术后不良反应轻微,说明其临床可行,疗效良好。

3.2 超前镇痛方案在脊柱外科应用的优势和临床效果

胸腰椎后路手术属中、大型手术,其疼痛的原因主要是手术带来术区结构损伤,如显露对椎旁肌肉的广泛剥离;椎间盘摘除、椎管扩大减压等过程的刺激,致使局部及血浆中致痛物质水平升高,刺激外周感受器,产生外周性疼痛;术中对神经根的牵拉和刺激可直接刺激中枢神经系统,引起中枢性疼痛;另外,外周损伤可使感受器受到炎症因子的刺激,将伤害性感觉冲动上传到脊髓和大脑皮层,导致术后早期中枢痛觉超敏,痛阈降低,进一步加重中枢性疼痛^[5]。因此,胸腰椎后路手术后早期疼痛为外周性疼痛与中枢性疼痛共同作用所引起,是一种混合性疼痛。这些因素导致的结果是术后疼痛持续时间长,活动后疼痛剧烈。临床工作中,相当一部分患者因术后疼痛得不到有效控制而不能积极配合腰背肌、下肢以及括约肌功能锻炼,从而带来术后康复慢、并发症发生率增加、患者术后满意度下降的后果。本研究中患者病种包括椎体骨折及退变性疾病,但实施手术均为后路

减压、植骨融合(椎间或后外侧)、椎弓根螺钉内固定术,手术方案、术区干扰范围相对固定,具有可比性。结果显示超前镇痛组应用两种选择性 COX-2 抑制剂的镇痛作用较应用单一 COX-2 抑制剂强。

3.3 塞来昔布联合帕瑞昔布钠超前镇痛方案的安全性

盐酸曲马多及盐酸哌替啶等中枢性镇痛药物疗效确切,目前广泛应用于临床术后疼痛的治疗,但其在发挥镇痛作用的同时也能产生过度镇静、呼吸抑制、恶心呕吐、皮肤瘙痒、低血压等不良反应^[6]。非甾体类镇痛药是通过抑制外周伤害性疼痛递质的产生和传递而发挥镇痛作用,很少产生类似不良反应,是目前较为理想的麻醉前镇痛药物。帕瑞昔布钠是高选择性 COX-2 抑制剂,可抑制外周和中枢 COX-2 表达,减少前列腺素合成,抑制疼痛超敏,从而发挥镇痛、抗炎作用,具有外周、中枢双重镇痛优势^[7,8]。在安全性方面,与非选择性非甾体类镇痛药相比,由于其对 COX-1 抑制并不明显,故帕瑞昔布钠具有良好的消化道安全性,不影响血小板聚集和出、凝血时间,在非心血管手术中应用亦不增加心血管意外发生风险^[9]。国内外报道中,对单独应用选择性 COX-2 抑制剂的安全性已有公认,但有关帕瑞昔布钠联合塞来昔布应用的报道并不多,国内有学者报道了术前一天塞来昔布 400mg 顿服、术后帕瑞昔布钠 40mg 每 12h 肌注的用药方案^[10],结果显示无消化性溃疡及心血管意外发生。在本研究中,剔除有消化性溃疡和心血管疾病史的患者,术后对 65 岁以上患者严密观察,未发现因联合应用选择性 COX-2 抑制剂而发生严重并发症。相反因其有效降低盐酸曲马多和盐酸哌替啶的用量,不良反应

发生例数明显下降,证实其临床应用的安全性。但对于高龄和有消化性溃疡及冠心病等病史的高危人群,这一方案仍须慎重选择。

4 参考文献

1. Milbrandt TA, Singhal M, Minter C, et al. A comparison of three methods of pain control for posterior spinal fusions in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine, 2009, 34(14): 1499-1503.
2. 中华医学会骨科学分会. 骨科常见疼痛的处理专家建议[J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(1): 78-81.
3. Dahl JB, Moiniche S. Preemptive analgesia[J]. Br Med Bull, 2004, 71(1): 13-27.
4. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1 beta-mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity[J]. Nature, 2001, 410(6827): 471-475.
5. 张威维, 薛庆云, 王强, 等. 帕瑞昔布在后路腰椎融合术后多

模式镇痛中的临床应用[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(10): 855-859.

6. 周弘峰, 余守章, 谢晓青. 氟比洛芬酯用于颈椎后-前路联合手术后镇痛的临床研究[J]. 广东医学, 2010, 31(1): 110-112.
7. 吴新民, 岳云, 张利萍, 等. 术后镇痛中帕瑞昔布钠对吗啡用量的节俭作用和安全性[J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(1): 7-10.
8. Kitti J, Somboon T, Wimonrat S, et al. Effect of parecoxib on postoperative pain after lumbar spine surgery[J]. Spine, 2008, 33(2): 132-139.
9. Schug SA, Joahi GP, Camu F, et al. Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data[J]. Anesth Analg, 2009, 108(1): 299-307.
10. 杨金星, 杨欣建, 李旭春, 等. 超前镇痛在骨科术后疼痛治疗中的应用[J]. 国际骨科学杂志, 2011, 32(3): 199-201.

(收稿日期:2012-05-10 末次修回日期:2012-08-02)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 李伟霞)

消息

第四届全国全脊椎肿瘤切除学习班暨脊柱外科新技术论坛通知

由复旦大学附属中山医院骨科主办的第四届全国全脊椎肿瘤切除学习班暨脊柱外科新技术论坛将于2013年5月3日~6日在上海复旦大学附属中山医院召开。前三届脊柱学习班先后邀请了30余位讲课教授,参加学员300余人,其中正高和副高职称60%以上。反馈表调查显示学员们对该学习班的授课质量非常满意,均反映通过实践操作与理论授课相结合的学习方式收获很大,技术水平有实质性的提高。

课程包括理论授课和实践操作两部分,本届学习班仍将邀请国内著名专家教授前来授课。理论授课将以颈椎和胸椎肿瘤全脊椎切除技术、经椎弓根截骨技术、上颈椎椎弓根螺钉技术以及颈人工椎间盘技术等脊柱高难度手术为重点学习内容,讨论弹性固定、微创腰椎内固定等脊柱外科新技术的临床应用,学习交流目前脊柱外科领域非常感兴趣的一些新理论、新策略;复杂脊柱畸形的治疗策略,颈椎及胸腰椎的翻修手术技巧,复杂胸腰椎骨折的处理等。实践授课:学员6人一组,利用新鲜尸体标本,自己动手解剖操作与重点手术模拟相结合。包括脊柱解剖、全脊椎切除技术、颈椎前路手术、颈人工椎间盘技术、腰椎TLIF技术、单侧螺钉内固定技术、腰椎弹性固定等。学习班结业后将授予国家级继续医学教育I类学分10分证书。

理论听课+尸体操作学费为2400元,仅参加理论听课学费为1000元。食宿统一安排,费用自理。

日程安排:5月3日报到,5月4日正式授课,5月5日操作,5月6日结业及撤离。

为保证学习效果,学习班尸体操作的名额限制为48人,要求有一定的脊柱外科临床经验。因往届报名人数大大超过限额,故此参加操作的学员不接受现场报名,请先联系陆医生(手机:13917306891),由陆医生确认后再将学费汇入(上海中山医疗科技发展公司,1001220709004678928,工行上海市建国西路支行)。参加理论授课的学员请直接汇款。所有学员汇款后请把汇款凭证及填写好的报名回执E-mail发至:lu.yanjiong@zs-hospital.sh.cn。收到凭证后我们将与您联系确认。尸体操作报名截止日期:2013年4月20日。

报名联系方式:上海市枫林路180号复旦大学附属中山医院骨科 董健主任、姜晓幸主任、陆彦炯医师。邮政编码:200032。电话:(021)64041990 转 2336, E-mail:lu.yanjiong@zs-hospital.sh.cn。

学习班具体的课程安排、报名及截止时间请关注中山医院主页 <http://www.zs-hospital.sh.cn/> 的“学术会议”栏内的通知或登录 <http://www.zs-guke.cn/> 查询相关通知。

欢迎来自全国的骨科医师参加。